

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml KOGENATE Bayer für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 100 I.E. (250 I.E./2,5 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von KOGENATE Bayer beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) =
$$\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe <i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittswertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml).

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. KOGENATE Bayer enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. KOGENATE Bayer pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KOGENATE Bayer bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit KOGENATE Bayer ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

KOGENATE Bayer sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

KOGENATE Bayer kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0.6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0.4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein. Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

$$\text{Clearance} = \text{Infusionsrate} / \text{aktueller Faktor VIII-Plasmaspiegel}$$
Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von KOGENATE Bayer auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch

mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von KOGENATE Bayer an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von KOGENATE Bayer mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit KOGENATE Bayer nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von KOGENATE Bayer während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. KOGENATE Bayer sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KOGENATE Bayer hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

KOGENATE Bayer wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit KOGENATE Bayer lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit KOGENATE Bayer durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnungsbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von KOGENATE Bayer sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass KOGENATE Bayer für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive prüferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass KOGENATE Bayer zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit KOGENATE Bayer wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für KOGENATE Bayer einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von KOGENATE Bayer nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für KOGENATE Bayer bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von KOGENATE Bayer.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit KOGENATE Bayer wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von KOGENATE Bayer *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche mit Bio-Set Aufsatz, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck) zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinantem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit KOGENATE Bayer enthält:

- eine Durchstechflasche plus Bio-Set Adapteraufsatz mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Überleitungsaufsatz mit Schutzkappe [Bio-Set])
- eine Fertigspritze mit 2,5 ml Lösungsmittel (Typ 1 Klarglaszylinder mit latexfreiem grauem Brombutyl-Stopfen)
- Spritzenstempel
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
- 2 Trockentupfer
- 2 Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit KOGENATE Bayer geliefert wird.

Die Rekonstitution des KOGENATE Bayer-Pulvers sollte ausschließlich mit der mitgelieferten Fertigspritze mit Lösungsmittel (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem integrierten Überleitungsgerät (Bio-Set) erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen KOGENATE Bayer nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach der Rekonstitution wird die Lösung in die Fertigspritze aufgezogen. KOGENATE Bayer ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung filtriert werden, um mögliche Partikel zu entfernen. Befolgen Sie dazu die in der Packungsbeilage von KOGENATE Bayer beschriebenen Schritte zur Herstellung und Anwendung. Benutzen Sie das mit dem Produkt gelieferte Venenpunktionsbesteck, da dieses einen Filter enthält.

Wenn das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck nicht verwendet werden kann (z. B. bei Infusion mit einem peripheren oder zentralen Venenkatheter), ist ein mit KOGENATE Bayer kompatibler Filter zu verwenden. Dieser Filter muss aus einem Luer-Adapter und Polyacryl-Gehäuse mit integrierter Polyamidmembran mit einer Porengröße von 5 - 20 Mikrometern bestehen.

Das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck darf nicht für Blutentnahmen verwendet werden, da es einen Filter enthält. Wenn vor einer Injektion Blut abgenommen werden muss, ist ein Punktionsbesteck ohne Filter zu verwenden. Injizieren Sie anschließend KOGENATE Bayer durch einen Filter.

Bei Fragen zu KOGENATE Bayer und kompatiblen, separaten Filtern wenden Sie sich bitte an die Bayer Pharma AG.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml KOGENATE Bayer für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 200 I.E. (500 I.E./2,5 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von KOGENATE Bayer beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen		
Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittswertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml).

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. KOGENATE Bayer enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. KOGENATE Bayer pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KOGENATE Bayer bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit KOGENATE Bayer ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinatem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

KOGENATE Bayer sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

KOGENATE Bayer kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0.6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0.4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein.

Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

Clearance = Infusionsrate / aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegel.

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von KOGENATE Bayer auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch

mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von KOGENATE Bayer an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von KOGENATE Bayer mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit KOGENATE Bayer nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von KOGENATE Bayer während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. KOGENATE Bayer sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KOGENATE Bayer hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

KOGENATE Bayer wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit KOGENATE Bayer lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit KOGENATE Bayer durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnungsbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von KOGENATE Bayer sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass KOGENATE Bayer für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive prüferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass KOGENATE Bayer zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit KOGENATE Bayer wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für KOGENATE Bayer einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von KOGENATE Bayer nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für KOGENATE Bayer bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von KOGENATE Bayer.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit KOGENATE Bayer wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von KOGENATE Bayer *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche mit Bio-Set Aufsatz, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck) zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinantem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit KOGENATE Bayer enthält:

- eine Durchstechflasche plus Bio-Set Adapteraufsatz mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Überleitungsaufsatz mit Schutzkappe [Bio-Set])
- eine Fertigspritze mit 2,5 ml Lösungsmittel (Typ 1 Klarglaszylinder mit latexfreiem grauem Brombutyl-Stopfen)
- Spritzenstempel
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
- 2 Trockentupfer
- 2 Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit KOGENATE Bayer geliefert wird.

Die Rekonstitution des KOGENATE Bayer-Pulvers sollte ausschließlich mit der mitgelieferten Fertigspritze mit Lösungsmittel (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem integrierten Überleitungsgerät (Bio-Set) erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen KOGENATE Bayer nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach der Rekonstitution wird die Lösung in die Fertigspritze aufgezogen. KOGENATE Bayer ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung filtriert werden, um mögliche Partikel zu entfernen. Befolgen Sie dazu die in der Packungsbeilage von KOGENATE Bayer beschriebenen Schritte zur Herstellung und Anwendung. Benutzen Sie das mit dem Produkt gelieferte Venenpunktionsbesteck, da dieses einen Filter enthält.

Wenn das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck nicht verwendet werden kann (z. B. bei Infusion mit einem peripheren oder zentralen Venenkatheter), ist ein mit KOGENATE Bayer kompatibler Filter zu verwenden. Dieser Filter muss aus einem Luer-Adapter und Polyacryl-Gehäuse mit integrierter Polyamidmembran mit einer Porengröße von 5 - 20 Mikrometern bestehen.

Das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck darf nicht für Blutentnahmen verwendet werden, da es einen Filter enthält. Wenn vor einer Injektion Blut abgenommen werden muss, ist ein Punktionsbesteck ohne Filter zu verwenden. Injizieren Sie anschließend KOGENATE Bayer durch einen Filter.

Bei Fragen zu KOGENATE Bayer und kompatiblen, separaten Filtern wenden Sie sich bitte an die Bayer Pharma AG.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml KOGENATE Bayer für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 400 I.E. (1000 I.E./2,5 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von KOGENATE Bayer beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen		
Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittswertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml).

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. KOGENATE Bayer enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. KOGENATE Bayer pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KOGENATE Bayer bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit KOGENATE Bayer ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

KOGENATE Bayer sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

KOGENATE Bayer kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein.

Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

Clearance = Infusionsrate / aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegel.

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von KOGENATE Bayer auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch

mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von KOGENATE Bayer an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von KOGENATE Bayer mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit KOGENATE Bayer nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von KOGENATE Bayer während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. KOGENATE Bayer sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KOGENATE Bayer hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

KOGENATE Bayer wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit KOGENATE Bayer lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit KOGENATE Bayer durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnungsbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von KOGENATE Bayer sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass KOGENATE Bayer für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive prüferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass KOGENATE Bayer zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit KOGENATE Bayer wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für KOGENATE Bayer einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von KOGENATE Bayer nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für KOGENATE Bayer bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von KOGENATE Bayer.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit KOGENATE Bayer wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von KOGENATE Bayer *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche mit Bio-Set Aufsatz, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck) zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinantem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit KOGENATE Bayer enthält:

- eine Durchstechflasche plus Bio-Set Adapteraufsatz mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Überleitungsaufsatz mit Schutzkappe [Bio-Set])
- eine Fertigspritze mit 2,5 ml Lösungsmittel (Typ 1 Klarglaszylinder mit latexfreiem grauem Brombutyl-Stopfen)
- Spritzenstempel
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
- 2 Trockentupfer
- 2 Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit KOGENATE Bayer geliefert wird.

Die Rekonstitution des KOGENATE Bayer-Pulvers sollte ausschließlich mit der mitgelieferten Fertigspritze mit Lösungsmittel (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem integrierten Überleitungsgerät (Bio-Set) erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen KOGENATE Bayer nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach der Rekonstitution wird die Lösung in die Fertigspritze aufgezogen. KOGENATE Bayer ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung filtriert werden, um mögliche Partikel zu entfernen. Befolgen Sie dazu die in der Packungsbeilage von KOGENATE Bayer beschriebenen Schritte zur Herstellung und Anwendung. Benutzen Sie das mit dem Produkt gelieferte Venenpunktionsbesteck, da dieses einen Filter enthält.

Wenn das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck nicht verwendet werden kann (z. B. bei Infusion mit einem peripheren oder zentralen Venenkatheter), ist ein mit KOGENATE Bayer kompatibler Filter zu verwenden. Dieser Filter muss aus einem Luer-Adapter und Polyacryl-Gehäuse mit integrierter Polyamidmembran mit einer Porengröße von 5 - 20 Mikrometern bestehen.

Das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck darf nicht für Blutentnahmen verwendet werden, da es einen Filter enthält. Wenn vor einer Injektion Blut abgenommen werden muss, ist ein Punktionsbesteck ohne Filter zu verwenden. Injizieren Sie anschließend KOGENATE Bayer durch einen Filter.

Bei Fragen zu KOGENATE Bayer und kompatiblen, separaten Filtern wenden Sie sich bitte an die Bayer Pharma AG.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 2000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml KOGENATE Bayer für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 400 I.E. (2000 I.E./5,0 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von KOGENATE Bayer beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen		
Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittswertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml).

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. KOGENATE Bayer enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. KOGENATE Bayer pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KOGENATE Bayer bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit KOGENATE Bayer ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

KOGENATE Bayer sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

KOGENATE Bayer kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0.6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0.4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein.

Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

Clearance = Infusionsrate / aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegel.

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von KOGENATE Bayer auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch

mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von KOGENATE Bayer an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von KOGENATE Bayer mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit KOGENATE Bayer nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von KOGENATE Bayer während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. KOGENATE Bayer sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KOGENATE Bayer hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

KOGENATE Bayer wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit KOGENATE Bayer lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit KOGENATE Bayer durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnungsbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von KOGENATE Bayer sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass KOGENATE Bayer für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive prüferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass KOGENATE Bayer zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit KOGENATE Bayer wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für KOGENATE Bayer einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von KOGENATE Bayer nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für KOGENATE Bayer bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von KOGENATE Bayer.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit KOGENATE Bayer wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von KOGENATE Bayer *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche mit Bio-Set Aufsatz, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck) zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinantem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit KOGENATE Bayer enthält:

- eine Durchstechflasche plus Bio-Set Adapteraufsatz mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Überleitungsaufsatz mit Schutzkappe [Bio-Set])
- eine Fertigspritze mit 5,0 ml Lösungsmittel (Typ 1 Klarglaszylinder mit latexfreiem grauem Brombutyl-Stopfen)
- Spritzenstempel
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
- 2 Trockentupfer
- 2 Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit KOGENATE Bayer geliefert wird.

Die Rekonstitution des KOGENATE Bayer-Pulvers sollte ausschließlich mit der mitgelieferten Fertigspritze mit Lösungsmittel (5,0 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem integrierten Überleitungsgerät (Bio-Set) erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen KOGENATE Bayer nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach der Rekonstitution wird die Lösung in die Fertigspritze aufgezogen. KOGENATE Bayer ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung filtriert werden, um mögliche Partikel zu entfernen. Befolgen Sie dazu die in der Packungsbeilage von KOGENATE Bayer beschriebenen Schritte zur Herstellung und Anwendung. Benutzen Sie das mit dem Produkt gelieferte Venenpunktionsbesteck, da dieses einen Filter enthält.

Wenn das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck nicht verwendet werden kann (z. B. bei Infusion mit einem peripheren oder zentralen Venenkatheter), ist ein mit KOGENATE Bayer kompatibler Filter zu verwenden. Dieser Filter muss aus einem Luer-Adapter und Polyacryl-Gehäuse mit integrierter Polyamidmembran mit einer Porengröße von 5 - 20 Mikrometern bestehen.

Das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck darf nicht für Blutentnahmen verwendet werden, da es einen Filter enthält. Wenn vor einer Injektion Blut abgenommen werden muss, ist ein Punktionsbesteck ohne Filter zu verwenden. Injizieren Sie anschließend KOGENATE Bayer durch einen Filter.

Bei Fragen zu KOGENATE Bayer und kompatiblen, separaten Filtern wenden Sie sich bitte an die Bayer Pharma AG.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 3000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml KOGENATE Bayer für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 600 I.E. (3000 I.E./5,0 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von KOGENATE Bayer beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe <i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittswertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml).

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. KOGENATE Bayer enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. KOGENATE Bayer pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KOGENATE Bayer bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit KOGENATE Bayer ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

KOGENATE Bayer sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

KOGENATE Bayer kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein.

Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

Clearance = Infusionsrate / aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegel.

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von KOGENATE Bayer auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch

mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von KOGENATE Bayer an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von KOGENATE Bayer mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit KOGENATE Bayer nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von KOGENATE Bayer während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. KOGENATE Bayer sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KOGENATE Bayer hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

KOGENATE Bayer wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit KOGENATE Bayer lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit KOGENATE Bayer durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnungsbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von KOGENATE Bayer sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass KOGENATE Bayer für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive prüferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass KOGENATE Bayer zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit KOGENATE Bayer wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für KOGENATE Bayer einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von KOGENATE Bayer nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für KOGENATE Bayer bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von KOGENATE Bayer.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit KOGENATE Bayer wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von KOGENATE Bayer *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche mit Bio-Set Aufsatz, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck) zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinantem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit KOGENATE Bayer enthält:

- eine Durchstechflasche plus Bio-Set Adapteraufsatz mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Überleitungsaufsatz mit Schutzkappe [Bio-Set])
- eine Fertigspritze mit 5,0 ml Lösungsmittel (Typ 1 Klarglaszylinder mit latexfreiem grauem Brombutyl-Stopfen)
- Spritzenstempel
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
- 2 Trockentupfer
- 2 Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit KOGENATE Bayer geliefert wird.

Die Rekonstitution des KOGENATE Bayer-Pulvers sollte ausschließlich mit der mitgelieferten Fertigspritze mit Lösungsmittel (5,0 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem integrierten Überleitungsgerät (Bio-Set) erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen KOGENATE Bayer nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach der Rekonstitution wird die Lösung in die Fertigspritze aufgezogen. KOGENATE Bayer ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung filtriert werden, um mögliche Partikel zu entfernen. Befolgen Sie dazu die in der Packungsbeilage von KOGENATE Bayer beschriebenen Schritte zur Herstellung und Anwendung. Benutzen Sie das mit dem Produkt gelieferte Venenpunktionsbesteck, da dieses einen Filter enthält.

Wenn das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck nicht verwendet werden kann (z. B. bei Infusion mit einem peripheren oder zentralen Venenkatheter), ist ein mit KOGENATE Bayer kompatibler Filter zu verwenden. Dieser Filter muss aus einem Luer-Adapter und Polyacryl-Gehäuse mit integrierter Polyamidmembran mit einer Porengröße von 5 - 20 Mikrometern bestehen.

Das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck darf nicht für Blutentnahmen verwendet werden, da es einen Filter enthält. Wenn vor einer Injektion Blut abgenommen werden muss, ist ein Punktionsbesteck ohne Filter zu verwenden. Injizieren Sie anschließend KOGENATE Bayer durch einen Filter.

Bei Fragen zu KOGENATE Bayer und kompatiblen, separaten Filtern wenden Sie sich bitte an die Bayer Pharma AG.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml KOGENATE Bayer für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 100 I.E. (250 I.E./2,5 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von KOGENATE Bayer beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) =
$$\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe <i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittswertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml)

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. KOGENATE Bayer enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. KOGENATE Bayer pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KOGENATE Bayer bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit KOGENATE Bayer ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinatem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

KOGENATE Bayer sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

KOGENATE Bayer kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0.6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0.4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein. Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

$$\text{Clearance} = \text{Infusionsrate} / \text{aktueller Faktor VIII-Plasmaspiegel}$$

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von KOGENATE Bayer auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden.

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von KOGENATE Bayer an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von KOGENATE Bayer mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit KOGENATE Bayer nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von KOGENATE Bayer während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. KOGENATE Bayer sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KOGENATE Bayer hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

KOGENATE Bayer wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit KOGENATE Bayer lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit KOGENATE Bayer durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnungsbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von KOGENATE Bayer sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass KOGENATE Bayer für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive prüferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass KOGENATE Bayer zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit KOGENATE Bayer wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für KOGENATE Bayer einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von KOGENATE Bayer nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für KOGENATE Bayer bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von KOGENATE Bayer.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit KOGENATE Bayer wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von KOGENATE Bayer *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche, Fertigspritze mit Lösungsmittel, Adapter und Venenpunktionsbesteck) zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinantem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit KOGENATE Bayer enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Fertigspritze mit 2,5 ml Lösungsmittel (Typ 1 Klarglaszylinder mit latexfreiem grauem Brombutyl-Stopfen)
- Spritzenstempel
- 1 Adapter für die Durchstechflasche
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
- 2 Trockentupfer
- 2 Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit KOGENATE Bayer geliefert wird.

Die Rekonstitution des KOGENATE Bayer-Pulvers sollte ausschließlich mit der mitgelieferten Fertigspritze mit Lösungsmittel (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem Adapter erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen KOGENATE Bayer nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach der Rekonstitution wird die Lösung in die Fertigspritze aufgezogen. KOGENATE Bayer ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Adapters mit integriertem Filter filtriert werden, um mögliche Partikel zu entfernen.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml KOGENATE Bayer für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 200 I.E. (500 I.E./2,5 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von KOGENATE Bayer beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen		
Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittswertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml)

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. KOGENATE Bayer enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. KOGENATE Bayer pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KOGENATE Bayer bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit KOGENATE Bayer ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

KOGENATE Bayer sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

KOGENATE Bayer kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0.6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0.4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein. Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

$$\text{Clearance} = \text{Infusionsrate} / \text{aktueller Faktor VIII-Plasmaspiegel}$$

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von KOGENATE Bayer auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden.

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von KOGENATE Bayer an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von KOGENATE Bayer mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit KOGENATE Bayer nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von KOGENATE Bayer während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. KOGENATE Bayer sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KOGENATE Bayer hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

KOGENATE Bayer wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit KOGENATE Bayer lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit KOGENATE Bayer durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnungsbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von KOGENATE Bayer sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass KOGENATE Bayer für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive prüferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass KOGENATE Bayer zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit KOGENATE Bayer wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für KOGENATE Bayer einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von KOGENATE Bayer nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für KOGENATE Bayer bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von KOGENATE Bayer.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit KOGENATE Bayer wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von KOGENATE Bayer *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche, Fertigspritze mit Lösungsmittel, Adapter und Venenpunktionsbesteck) zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinantem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit KOGENATE Bayer enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Fertigspritze mit 2,5 ml Lösungsmittel (Typ 1 Klarglaszylinder mit latexfreiem grauem Brombutyl-Stopfen)
- Spritzenstempel
- 1 Adapter für die Durchstechflasche
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
- 2 Trockentupfer
- 2 Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit KOGENATE Bayer geliefert wird.

Die Rekonstitution des KOGENATE Bayer-Pulvers sollte ausschließlich mit der mitgelieferten Fertigspritze mit Lösungsmittel (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem Adapter erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen KOGENATE Bayer nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach der Rekonstitution wird die Lösung in die Fertigspritze aufgezogen. KOGENATE Bayer ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Adapters mit integriertem Filter filtriert werden, um mögliche Partikel zu entfernen.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml KOGENATE Bayer für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 400 I.E. (1000 I.E./2,5 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von KOGENATE Bayer beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen		
Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittswertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml)

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. KOGENATE Bayer enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. KOGENATE Bayer pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KOGENATE Bayer bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit KOGENATE Bayer ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

KOGENATE Bayer sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

KOGENATE Bayer kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0.6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0.4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein. Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

$$\text{Clearance} = \text{Infusionsrate} / \text{aktueller Faktor VIII-Plasmaspiegel}$$

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von KOGENATE Bayer auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden.

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von KOGENATE Bayer an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von KOGENATE Bayer mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit KOGENATE Bayer nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von KOGENATE Bayer während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. KOGENATE Bayer sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KOGENATE Bayer hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

KOGENATE Bayer wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit KOGENATE Bayer lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit KOGENATE Bayer durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnungsbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von KOGENATE Bayer sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass KOGENATE Bayer für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive prüferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass KOGENATE Bayer zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit KOGENATE Bayer wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für KOGENATE Bayer einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von KOGENATE Bayer nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für KOGENATE Bayer bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von KOGENATE Bayer.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit KOGENATE Bayer wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von KOGENATE Bayer *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin

Natriumchlorid

Calciumchlorid

Histidin

Polysorbat 80

Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche, Fertigspritze mit Lösungsmittel, Adapter und Venenpunktionsbesteck) zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinatem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit KOGENATE Bayer enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Fertigspritze mit 2,5 ml Lösungsmittel (Typ 1 Klarglaszylinder mit latexfreiem grauem Brombutyl-Stopfen)
- Spritzenstempel
- 1 Adapter für die Durchstechflasche
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
- 2 Trockentupfer
- 2 Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit KOGENATE Bayer geliefert wird.

Die Rekonstitution des KOGENATE Bayer-Pulvers sollte ausschließlich mit der mitgelieferten Fertigspritze mit Lösungsmittel (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem Adapter erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen KOGENATE Bayer nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach der Rekonstitution wird die Lösung in die Fertigspritze aufgezogen. KOGENATE Bayer ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Adapters mit integriertem Filter filtriert werden, um mögliche Partikel zu entfernen.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 2000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml KOGENATE Bayer für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 400 I.E. (2000 I.E./5,0 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von KOGENATE Bayer beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen		
Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittswertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml)

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. KOGENATE Bayer enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. KOGENATE Bayer pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KOGENATE Bayer bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit KOGENATE Bayer ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

KOGENATE Bayer sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

KOGENATE Bayer kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0.6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0.4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein. Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

$$\text{Clearance} = \text{Infusionsrate} / \text{aktueller Faktor VIII-Plasmaspiegel}$$

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von KOGENATE Bayer auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden.

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von KOGENATE Bayer an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von KOGENATE Bayer mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit KOGENATE Bayer nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von KOGENATE Bayer während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. KOGENATE Bayer sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KOGENATE Bayer hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

KOGENATE Bayer wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit KOGENATE Bayer lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit KOGENATE Bayer durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnungsbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von KOGENATE Bayer sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass KOGENATE Bayer für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive prüferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass KOGENATE Bayer zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit KOGENATE Bayer wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für KOGENATE Bayer einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von KOGENATE Bayer nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für KOGENATE Bayer bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von KOGENATE Bayer.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit KOGENATE Bayer wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von KOGENATE Bayer *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche, Fertigspritze mit Lösungsmittel, Adapter und Venenpunktionsbesteck) zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinantem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit KOGENATE Bayer enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Fertigspritze mit 5,0 ml Lösungsmittel (Typ 1 Klarglaszylinder mit latexfreiem grauem Brombutyl-Stopfen)
- Spritzenstempel
- 1 Adapter für die Durchstechflasche
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
- 2 Trockentupfer
- 2 Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit KOGENATE Bayer geliefert wird.

Die Rekonstitution des KOGENATE Bayer-Pulvers sollte ausschließlich mit der mitgelieferten Fertigspritze mit Lösungsmittel (5,0 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem Adapter erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen KOGENATE Bayer nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach der Rekonstitution wird die Lösung in die Fertigspritze aufgezogen. KOGENATE Bayer ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Adapters mit integriertem Filter filtriert werden, um mögliche Partikel zu entfernen.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 3000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml KOGENATE Bayer für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 600 I.E. (3000 I.E./5,0 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.

Die spezifische Aktivität von KOGENATE Bayer beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.

Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

- I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5
- II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) = $\frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).

Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor VIII- Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)
Blutungen		
Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII- Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.

Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der

Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittswertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden.

Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml)

Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. KOGENATE Bayer enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. KOGENATE Bayer pro kg Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KOGENATE Bayer bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit KOGENATE Bayer ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinantem aktiviertem Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

KOGENATE Bayer sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

KOGENATE Bayer kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100 % zu erreichen. Zur

Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	Infusionsrate I.E./h/kg	Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h		
Clearance: 3 ml/h/kg			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml 200 I.E./ml 400 I.E./ml		
	100 % (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0.6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0.4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein. Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

$$\text{Clearance} = \text{Infusionsrate} / \text{aktueller Faktor VIII-Plasmaspiegel}$$

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von KOGENATE Bayer auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.

Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden.

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von KOGENATE Bayer an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von KOGENATE Bayer mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit KOGENATE Bayer nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von KOGENATE Bayer während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. KOGENATE Bayer sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KOGENATE Bayer hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.

Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).

Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Häufigkeit				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten / nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlich- keitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems					Dysgeusie

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).

KOGENATE Bayer wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit KOGENATE Bayer lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit KOGENATE Bayer durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnungsbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche *in vitro* Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisierung nach Anwendung von KOGENATE Bayer sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass KOGENATE Bayer für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra- und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive prüferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass KOGENATE Bayer zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit KOGENATE Bayer wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten *in vivo* Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte für KOGENATE Bayer einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von KOGENATE Bayer nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für KOGENATE Bayer bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 - 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von KOGENATE Bayer.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit KOGENATE Bayer wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von KOGENATE Bayer *in vitro* und *in vivo* kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin

Natriumchlorid

Calciumchlorid

Histidin

Polysorbat 80

Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche, Fertigspritze mit Lösungsmittel, Adapter und Venenpunktionsbesteck) zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinantem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während *in vitro* Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während *in vitro* Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packungseinheit KOGENATE Bayer enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Fertigspritze mit 5,0 ml Lösungsmittel (Typ 1 Klarglaszylinder mit latexfreiem grauem Brombutyl-Stopfen)
- Spritzenstempel
- 1 Adapter für die Durchstechflasche
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
- 2 Trockentupfer
- 2 Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit KOGENATE Bayer geliefert wird.

Die Rekonstitution des KOGENATE Bayer-Pulvers sollte ausschließlich mit der mitgelieferten Fertigspritze mit Lösungsmittel (5,0 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem Adapter erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen KOGENATE Bayer nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach der Rekonstitution wird die Lösung in die Fertigspritze aufgezogen. KOGENATE Bayer ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Adapters mit integriertem Filter filtriert werden, um mögliche Partikel zu entfernen.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. August 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Bayer Corporation (license holder)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA 94710
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftig vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Octocog alfa (100 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche plus Bio-Set Aufsatz mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke mit separatem Spritzenstempel.
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
2 Trockentupfer
2 Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

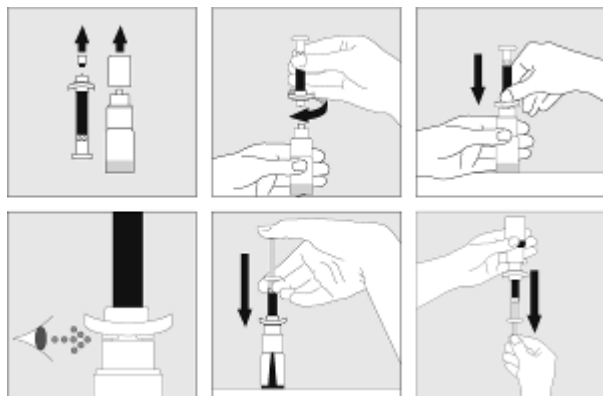
Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Packungsbeilage vor Anwendung lesen!



16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

KOGENATE Bayer 250

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

KOGENATE Bayer 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 I.E. Octocog alfa (100 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE MIT 2,5 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Octocog alfa (200 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche plus Bio-Set Aufsatz mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke mit separatem Spritzenstempel.
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
2 Trockentupfer
2 Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

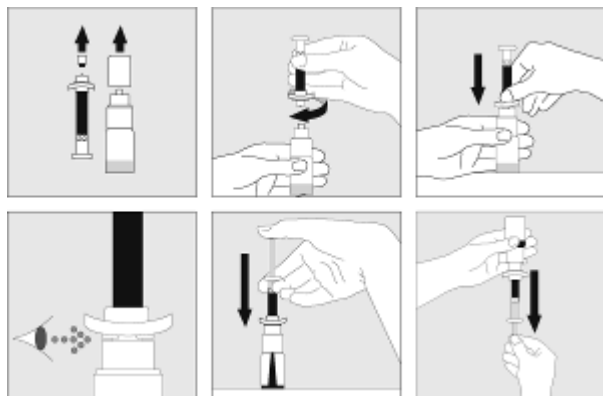
Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Packungsbeilage vor Anwendung lesen!



16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

KOGENATE Bayer 500

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

KOGENATE Bayer 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 I.E. Octocog alfa (200 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE MIT 2,5 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 1000 I.E. Octocog alfa (400 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche plus Bio-Set Aufsatz mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke mit separatem Spritzenstempel.
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
2 Trockentupfer
2 Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

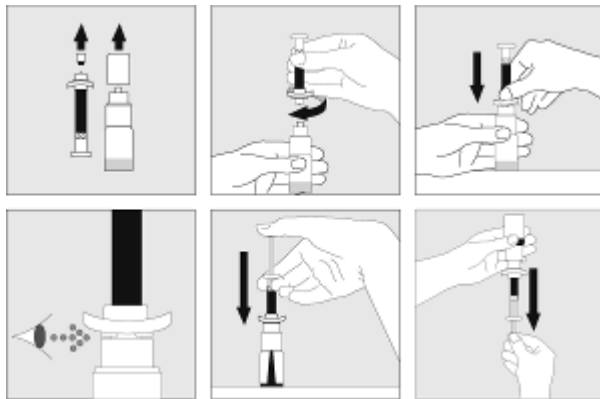
Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Packungsbeilage vor Anwendung lesen!



16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

KOGENATE Bayer 1000

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

KOGENATE Bayer 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1000 I.E. Octocog alfa (400 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE MIT 2,5 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 2000 I.E. Octocog alfa (400 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche plus Bio-Set Aufsatz mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Fertigspritze mit 5,0 ml Wasser für Injektionszwecke mit separatem Spritzenstempel.
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
2 Trockentupfer
2 Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

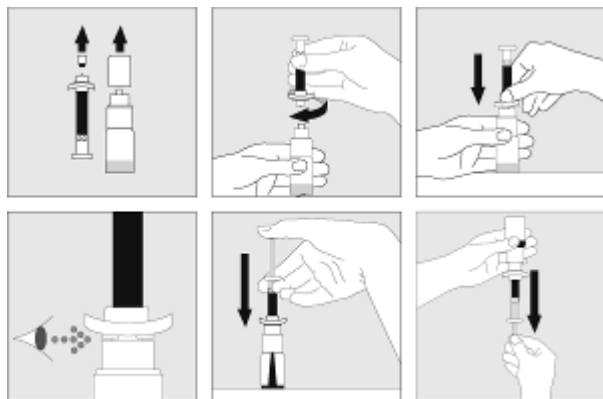
Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Packungsbeilage vor Anwendung lesen!



16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

KOGENATE Bayer 2000

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
--

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

KOGENATE Bayer 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2000 I.E. Octocog alfa (400 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE MIT 5,0 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5,0 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 3000 I.E. Octocog alfa (600 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche plus Bio-Set Aufsatz mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Fertigspritze mit 5,0 ml Wasser für Injektionszwecke mit separatem Spritzenstempel.
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
2 Trockentupfer
2 Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

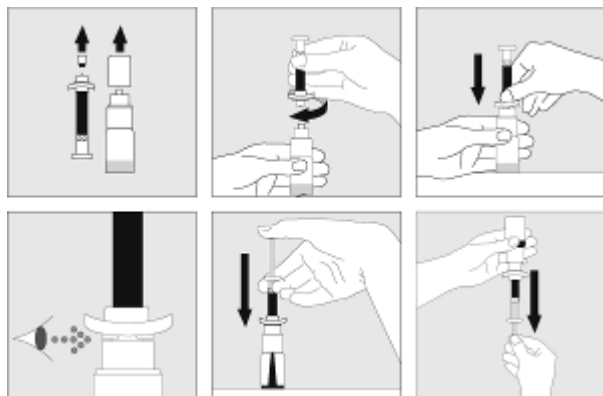
Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Packungsbeilage vor Anwendung lesen!



16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

KOGENATE Bayer 3000

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

KOGENATE Bayer 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3000 I.E. Octocog alfa (600 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE MIT 5,0 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5,0 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Octocog alfa (100 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke mit separatem Spritzenstempel.
1 Adapter für die Durchstechflasche
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
2 Trockentupfer
2 Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

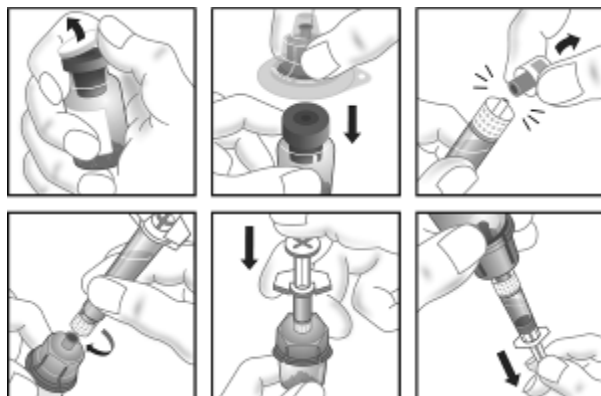
Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Packungsbeilage vor Anwendung lesen!



16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

KOGENATE Bayer 250

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

KOGENATE Bayer 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

250 I.E. Octocog alfa (100 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE MIT 2,5 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Octocog alfa (200 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke mit separatem Spritzenstempel.
1 Adapter für die Durchstechflasche
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
2 Trockentupfer
2 Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/008

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

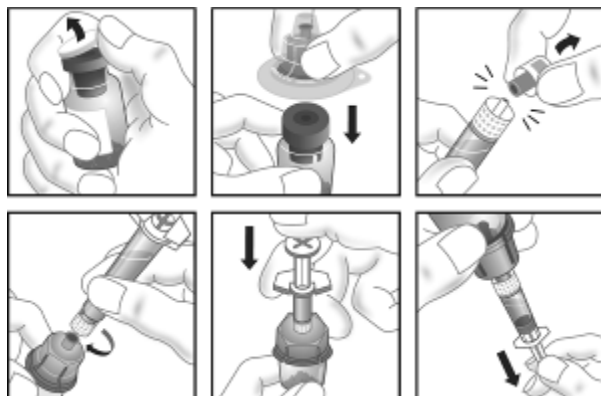
Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Packungsbeilage vor Anwendung lesen!



16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

KOGENATE Bayer 500

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

KOGENATE Bayer 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 I.E. Octocog alfa (200 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE MIT 2,5 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 1000 I.E. Octocog alfa (400 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Fertigspritze mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke mit separatem Spritzenstempel.
1 Adapter für die Durchstechflasche
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
2 Trockentupfer
2 Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

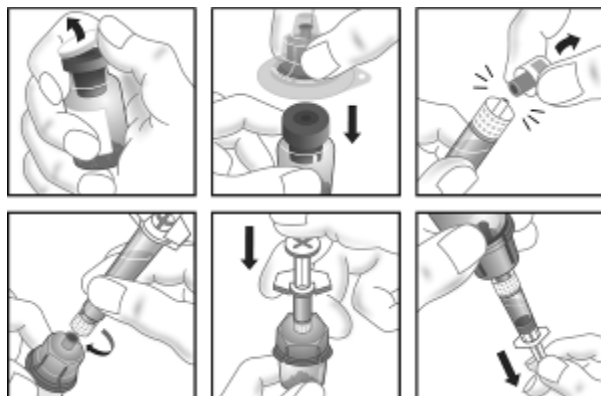
Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Packungsbeilage vor Anwendung lesen!



16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

KOGENATE Bayer 1000

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

KOGENATE Bayer 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1000 I.E. Octocog alfa (400 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE MIT 2,5 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 2000 I.E. Octocog alfa (400 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Fertigspritze mit 5,0 ml Wasser für Injektionszwecke mit separatem Spritzenstempel.
1 Adapter für die Durchstechflasche
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
2 Trockentupfer
2 Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

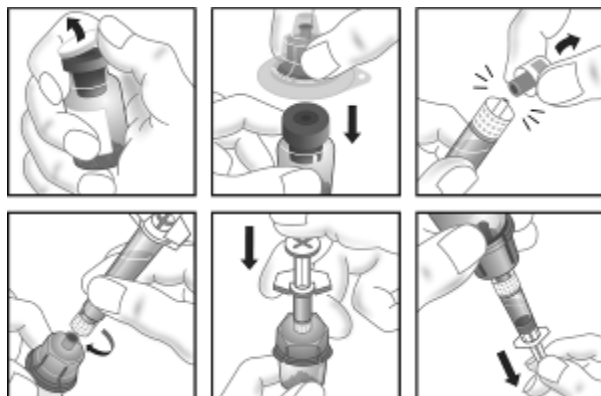
Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Packungsbeilage vor Anwendung lesen!



16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

KOGENATE Bayer 2000

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

KOGENATE Bayer 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2000 I.E. Octocog alfa (400 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE MIT 5,0 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5,0 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

KOGENATE Bayer 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 3000 I.E. Octocog alfa (600 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Fertigspritze mit 5,0 ml Wasser für Injektionszwecke mit separatem Spritzenstempel.
1 Adapter für die Durchstechflasche
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
2 Trockentupfer
2 Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung, zur Einmalgabe.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verwendbar bis (Ende der 12-Monatsfrist, falls bei Zimmertemperatur aufbewahrt):
Nach diesem Datum nicht mehr verwendbar.

Kann innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist bei Temperaturen bis zu 25°C über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten aufbewahrt werden. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Herstellung muss das Produkt innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

Jegliche Reste müssen verworfen werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/143/013

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER UND PRODUKT CODE

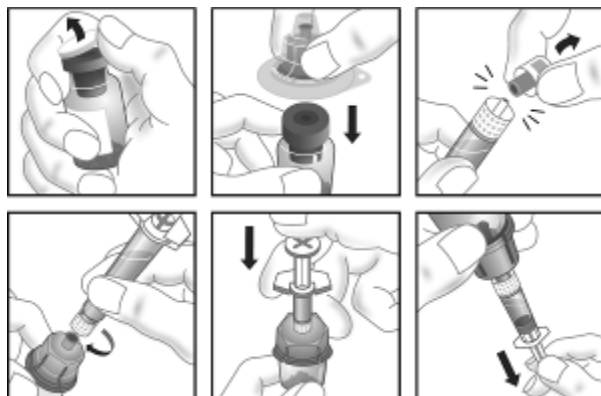
Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Packungsbeilage vor Anwendung lesen!



16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

KOGENATE Bayer 3000

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER ZUR HERSTELLUNG EINER INJEKTIONSLösUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

KOGENATE Bayer 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3000 I.E. Octocog alfa (600 I.E. pro ml gebrauchsfertiger Lösung).

6. WEITERE ANGABEN

Bayer-Logo

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

FERTIGSPRITZE MIT 5,0 ml WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5,0 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

KOGENATE Bayer 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KOGENATE Bayer 250 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 250 I.E. beachten?
3. Wie ist KOGENATE Bayer 250 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KOGENATE Bayer 250 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist KOGENATE Bayer 250 I.E. und wofür wird es angewendet?

KOGENATE Bayer 250 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

KOGENATE Bayer wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Jede Packung KOGENATE Bayer 250 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit einem Bio-Set Aufsatz und eine Fertigspritze mit separat beigefügtem Spritzenstempel, sowie ein Venenpunktionsbesteck (zur Injektion in eine Vene), zwei Alkoholtupfer, zwei Trockentupfer und zwei Pflaster.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 250 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit dem Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 100 I.E. Octocog alfa/ml.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 250 I.E. beachten?

KOGENATE Bayer 250 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie KOGENATE Bayer 250 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von KOGENATE Bayer 250 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von KOGENATE Bayer einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von KOGENATE Bayer 250 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von KOGENATE Bayer in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

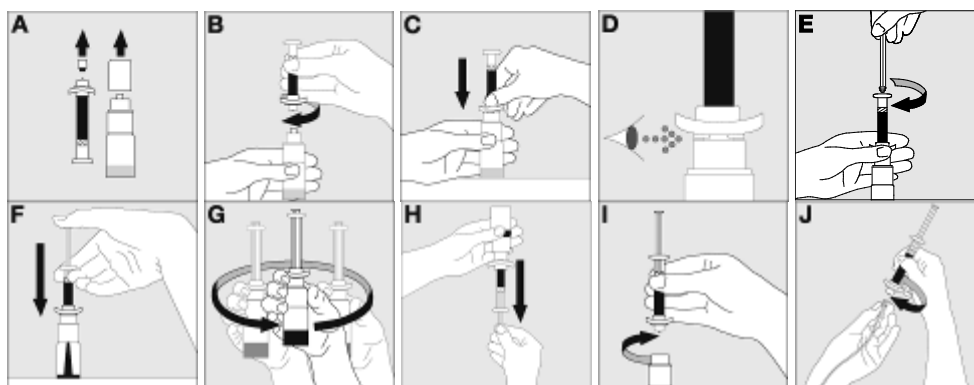
KOGENATE Bayer 250 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist KOGENATE Bayer 250 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur die mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche mit Bio-Set Aufsatz, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck). Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung müssen Sie die gebrauchsfertige Lösung filtern, um mögliche Partikel zu entfernen. Befolgen Sie dazu die unten beschriebenen Schritte zur Herstellung und Anwendung. Benutzen Sie das mit dem Produkt gelieferte Venenpunktionsbesteck, da dieses einen Filter enthält. Wenn Sie das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck nicht verwenden können, verwenden Sie bitte einen separaten Filter, der mit KOGENATE Bayer kompatibel ist. Dieser Filter muss aus einem Luer-Adapter und Polyacryl-Gehäuse mit integrierter Polyamidmembran mit einer Porengröße von 5 – 20 Mikrometern bestehen.
- Das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck darf nicht für Blutentnahmen verwendet werden, da es einen Filter enthält. Wenn vor einer Injektion Blut abgenommen werden muss, ist ein Punktionsbesteck ohne Filter zu verwenden. Injizieren Sie anschließend KOGENATE Bayer durch einen Filter. Bei Fragen zu KOGENATE Bayer und kompatiblen, separaten Filtern wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife. Die Lösung muss auf einem sauberen und trockenen Untergrund hergestellt werden.
2. Erwärmen Sie die ungeöffnete Durchstechflasche mit Pulver und die mit Lösungsmittel gefüllte Fertigspritze in Ihren Händen, bis sie sich so warm wie Ihre Hände anfühlen. Die Komponenten sollten nicht wärmer als Körpertemperatur (nicht mehr als 37°C) sein. Wischen Sie eventuell sichtbare Feuchtigkeit von der Durchstechflasche ab.

3. Entfernen Sie die Kappe von der Durchstechflasche mit Pulver durch mehrfaches, seitliches Hin- und Herbewegen und gleichzeitiges Ziehen. Entfernen Sie ebenso die weiße Plastikkappe zusammen mit dem Stopfen von der Spritze. **(A)**
4. Verbinden Sie durch eine leichte Drehung die Spritze mit der Durchstechflasche. **(B)**
5. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine feste, rutschfeste Unterlage und halten Sie sie mit einer Hand fest. Greifen Sie mit Daumen und Zeigefinger die Spritze am Fingersteg. **(C)** Drücken Sie sie danach fest herunter bis der Fingersteg an der Oberkante des Flaschenaufsatzes (BIO-SET) anliegt. Dadurch wird die Aktivierung des Systems angezeigt. **(D)**
6. Schrauben Sie den Spritzenstempel in den Gummistopfen der Spritze. **(E)**
7. Drücken Sie das Lösungsmittel langsam in die Produktflasche. **(F)**
8. Lösen Sie das Pulver mit kreisenden Bewegungen. Nicht schütteln! Stellen Sie sicher, dass das Pulver vollständig gelöst ist. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen. **(G)**
9. Halten Sie die Flasche nach oben und füllen Sie die Spritze durch langsamen, gleichmäßigen Zug des Kolbens **(H)**. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Flasche in die Spritze überführt wurde.
10. Legen Sie einen Stauschlauch an. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle, reinigen Sie diese mit einem Alkoholtupfer und desinfizieren nach Anweisung Ihres Arztes. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
11. Schrauben Sie die Spritze von der Produktflasche ab **(I)**.
12. Verbinden Sie das Venenpunktionsbesteck mit einer Rechtsdrehung mit der Spritze und vermeiden Sie Bluteintritt in die Spritze **(J)**.
13. Stauschlauch lösen!
14. Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös injizieren, dabei Nadelposition kontrollieren! Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden, sollte aber nicht schneller als 2 ml/Minute (maximale Injektionsgeschwindigkeit) sein.
15. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie mit einer Linksdrehung die leere Spritze. Stellen Sie die gewünschte Menge Lösung her, indem Sie unter Verwendung einer neuen Spritze die Schritte 2 - 9 wiederholen und die Spritze mit dem Venenpunktionsbesteck verbinden.
16. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Schließlich versorgen Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie KOGENATE Bayer 250 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie KOGENATE Bayer zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit KOGENATE Bayer erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von KOGENATE Bayer 250 I.E. angewendet haben, als Sie sollten

Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr KOGENATE Bayer 250 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 250 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 250 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von KOGENATE Bayer ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von KOGENATE Bayer den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz
- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit

- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist KOGENATE Bayer 250 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was KOGENATE Bayer 250 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie KOGENATE Bayer 250 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung KOGENATE Bayer 250 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Fertigspritze mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung KOGENATE Bayer 250 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 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 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

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. +370 5 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: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 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 21 528 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)1 635-56 30 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

KOGENATE Bayer 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KOGENATE Bayer 500 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 500 I.E. beachten?
3. Wie ist KOGENATE Bayer 500 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KOGENATE Bayer 500 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist KOGENATE Bayer 500 I.E. und wofür wird es angewendet?

KOGENATE Bayer 500 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

KOGENATE Bayer wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Jede Packung KOGENATE Bayer 500 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit einem Bio-Set Aufsatz und eine Fertigspritze mit separat beigefügtem Spritzenstempel, sowie ein Venenpunktionsbesteck (zur Injektion in eine Vene), zwei Alkoholtupfer, zwei Trockentupfer und zwei Pflaster.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 500 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit dem Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 200 I.E. Octocog alfa/ml.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 500 I.E. beachten?

KOGENATE Bayer 500 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie KOGENATE Bayer 500 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von KOGENATE Bayer 500 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von KOGENATE Bayer einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von KOGENATE Bayer 500 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von KOGENATE Bayer in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

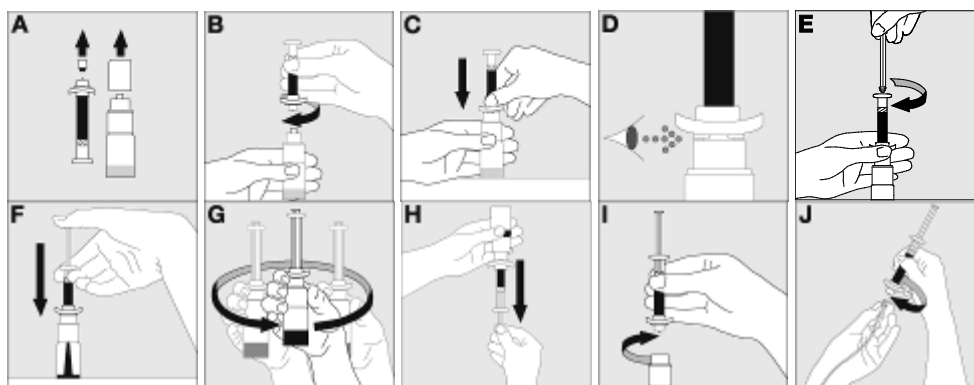
KOGENATE Bayer 500 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist KOGENATE Bayer 500 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur die mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche mit Bio-Set Aufsatz, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck). Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung müssen Sie die gebrauchsfertige Lösung filtern, um mögliche Partikel zu entfernen. Befolgen Sie dazu die unten beschriebenen Schritte zur Herstellung und Anwendung. Benutzen Sie das mit dem Produkt gelieferte Venenpunktionsbesteck, da dieses einen Filter enthält. Wenn Sie das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck nicht verwenden können, verwenden Sie bitte einen separaten Filter, der mit KOGENATE Bayer kompatibel ist. Dieser Filter muss aus einem Luer-Adapter und Polyacryl-Gehäuse mit integrierter Polyamidmembran mit einer Porengröße von 5 – 20 Mikrometern bestehen.
- Das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck darf nicht für Blutentnahmen verwendet werden, da es einen Filter enthält. Wenn vor einer Injektion Blut abgenommen werden muss, ist ein Punktionsbesteck ohne Filter zu verwenden. Injizieren Sie anschließend KOGENATE Bayer durch einen Filter. Bei Fragen zu KOGENATE Bayer und kompatiblen, separaten Filtern wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife. Die Lösung muss auf einem sauberen und trockenen Untergrund hergestellt werden.
2. Erwärmen Sie die ungeöffnete Durchstechflasche mit Pulver und die mit Lösungsmittel gefüllte Fertigspritze in Ihren Händen, bis sie sich so warm wie Ihre Hände anfühlen. Die Komponenten sollten nicht wärmer als Körpertemperatur (nicht mehr als 37°C) sein. Wischen Sie eventuell sichtbare Feuchtigkeit von der Durchstechflasche ab.

3. Entfernen Sie die Kappe von der Durchstechflasche mit Pulver durch mehrfaches, seitliches Hin- und Herbewegen und gleichzeitiges Ziehen. Entfernen Sie ebenso die weiße Plastikkappe zusammen mit dem Stopfen von der Spritze. **(A)**
4. Verbinden Sie durch eine leichte Drehung die Spritze mit der Durchstechflasche. **(B)**
5. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine feste, rutschfeste Unterlage und halten Sie sie mit einer Hand fest. Greifen Sie mit Daumen und Zeigefinger die Spritze am Fingersteg. **(C)** Drücken Sie sie danach fest herunter bis der Fingersteg an der Oberkante des Flaschenaufsatzes (BIO-SET) anliegt. Dadurch wird die Aktivierung des Systems angezeigt. **(D)**
6. Schrauben Sie den Spritzenstempel in den Gummistopfen der Spritze. **(E)**
7. Drücken Sie das Lösungsmittel langsam in die Produktflasche. **(F)**
8. Lösen Sie das Pulver mit kreisenden Bewegungen. Nicht schütteln! Stellen Sie sicher, dass das Pulver vollständig gelöst ist. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen. **(G)**
9. Halten Sie die Flasche nach oben und füllen Sie die Spritze durch langsamen, gleichmäßigen Zug des Kolbens **(H)**. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Flasche in die Spritze überführt wurde.
10. Legen Sie einen Stauschlauch an. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle, reinigen Sie diese mit einem Alkoholtupfer und desinfizieren nach Anweisung Ihres Arztes. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
11. Schrauben Sie die Spritze von der Produktflasche ab **(I)**.
12. Verbinden Sie das Venenpunktionsbesteck mit einer Rechtsdrehung mit der Spritze und vermeiden Sie Bluteintritt in die Spritze **(J)**.
13. Stauschlauch lösen!
14. Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös injizieren, dabei Nadelposition kontrollieren! Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden, sollte aber nicht schneller als 2 ml/Minute (maximale Injektionsgeschwindigkeit) sein.
15. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie mit einer Linksdrehung die leere Spritze. Stellen Sie die gewünschte Menge Lösung her, indem Sie unter Verwendung einer neuen Spritze die Schritte 2 - 9 wiederholen und die Spritze mit dem Venenpunktionsbesteck verbinden.
16. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Schließlich versorgen Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie KOGENATE Bayer 500 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie KOGENATE Bayer zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit KOGENATE Bayer erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von KOGENATE Bayer 500 I.E. angewendet haben, als Sie sollten

Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr KOGENATE Bayer 500 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 500 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 500 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von KOGENATE Bayer ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von KOGENATE Bayer den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz
- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit

- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist KOGENATE Bayer 500 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was KOGENATE Bayer 500 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie KOGENATE Bayer 500 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung KOGENATE Bayer 500 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Fertigspritze mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung KOGENATE Bayer 500 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 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 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

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. +370 5 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: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 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 21 528 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)1 635-56 30 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

KOGENATE Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KOGENATE Bayer 1000 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 1000 I.E. beachten?
3. Wie ist KOGENATE Bayer 1000 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KOGENATE Bayer 1000 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist KOGENATE Bayer 1000 I.E. und wofür wird es angewendet?

KOGENATE Bayer 1000 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

KOGENATE Bayer wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Jede Packung KOGENATE Bayer 1000 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit einem Bio-Set Aufsatz und eine Fertigspritze mit separat beigelegtem Spritzenstempel, sowie ein Venenpunktionsbesteck (zur Injektion in eine Vene), zwei Alkoholtupfer, zwei Trockentupfer und zwei Pflaster.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 1000 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit dem Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 400 I.E. Octocog alfa/ml.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 1000 I.E. beachten?

KOGENATE Bayer 1000 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie KOGENATE Bayer 1000 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von KOGENATE Bayer 1000 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von KOGENATE Bayer einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von KOGENATE Bayer 1000 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von KOGENATE Bayer in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

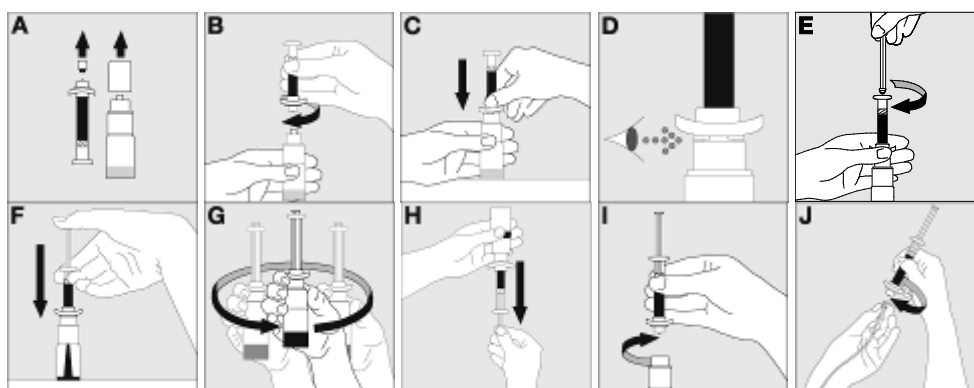
KOGENATE Bayer 1000 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist KOGENATE Bayer 1000 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur die mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche mit Bio-Set Aufsatz, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck). Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung müssen Sie die gebrauchsfertige Lösung filtern, um mögliche Partikel zu entfernen. Befolgen Sie dazu die unten beschriebenen Schritte zur Herstellung und Anwendung. Benutzen Sie das mit dem Produkt gelieferte Venenpunktionsbesteck, da dieses einen Filter enthält. Wenn Sie das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck nicht verwenden können, verwenden Sie bitte einen separaten Filter, der mit KOGENATE Bayer kompatibel ist. Dieser Filter muss aus einem Luer-Adapter und Polyacryl-Gehäuse mit integrierter Polyamidmembran mit einer Porengröße von 5 – 20 Mikrometern bestehen.
- Das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck darf nicht für Blutentnahmen verwendet werden, da es einen Filter enthält. Wenn vor einer Injektion Blut abgenommen werden muss, ist ein Punktionsbesteck ohne Filter zu verwenden. Injizieren Sie anschließend KOGENATE Bayer durch einen Filter. Bei Fragen zu KOGENATE Bayer und kompatiblen, separaten Filtern wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife. Die Lösung muss auf einem sauberen und trockenen Untergrund hergestellt werden.
2. Erwärmen Sie die ungeöffnete Durchstechflasche mit Pulver und die mit Lösungsmittel gefüllte Fertigspritze in Ihren Händen, bis sie sich so warm wie Ihre Hände anfühlen. Die

- Komponenten sollten nicht wärmer als Körpertemperatur (nicht mehr als 37°C) sein. Wischen Sie eventuell sichtbare Feuchtigkeit von der Durchstechflasche ab.
3. Entfernen Sie die Kappe von der Durchstechflasche mit Pulver durch mehrfaches, seitliches Hin- und Herbewegen und gleichzeitiges Ziehen. Entfernen Sie ebenso die weiße Plastikcappe zusammen mit dem Stopfen von der Spritze. **(A)**
 4. Verbinden Sie durch eine leichte Drehung die Spritze mit der Durchstechflasche. **(B)**
 5. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine feste, rutschfeste Unterlage und halten Sie sie mit einer Hand fest. Greifen Sie mit Daumen und Zeigefinger die Spritze am Fingersteg. **(C)**
Drücken Sie sie danach fest herunter bis der Fingersteg an der Oberkante des Flaschenaufsatzes (BIO-SET) anliegt. Dadurch wird die Aktivierung des Systems angezeigt. **(D)**
 6. Schrauben Sie den Spritzenstempel in den Gummistopfen der Spritze. **(E)**
 7. Drücken Sie das Lösungsmittel langsam in die Produktflasche. **(F)**
 8. Lösen Sie das Pulver mit kreisenden Bewegungen. Nicht schütteln! Stellen Sie sicher, dass das Pulver vollständig gelöst ist. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen. **(G)**
 9. Halten Sie die Flasche nach oben und füllen Sie die Spritze durch langsamen, gleichmäßigen Zug des Kolbens **(H)**. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Flasche in die Spritze überführt wurde.
 10. Legen Sie einen Stauschlauch an. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle, reinigen Sie diese mit einem Alkoholtupfer und desinfizieren nach Anweisung Ihres Arztes. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
 11. Schrauben Sie die Spritze von der Produktflasche ab **(I)**.
 12. Verbinden Sie das Venenpunktionsbesteck mit einer Rechtsdrehung mit der Spritze und vermeiden Sie Bluteintritt in die Spritze **(J)**.
 13. Stauschlauch lösen!
 14. Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös injizieren, dabei Nadelposition kontrollieren! Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden, sollte aber nicht schneller als 2 ml/Minute (maximale Injektionsgeschwindigkeit) sein.
 15. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie mit einer Linksdrehung die leere Spritze. Stellen Sie die gewünschte Menge Lösung her, indem Sie unter Verwendung einer neuen Spritze die Schritte 2 - 9 wiederholen und die Spritze mit dem Venenpunktionsbesteck verbinden.
 16. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Schließlich versorgen Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie KOGENATE Bayer 1000 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie KOGENATE Bayer zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen

Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit KOGENATE Bayer erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von KOGENATE Bayer 1000 I.E. angewendet haben, als Sie sollten

Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr KOGENATE Bayer 1000 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 1000 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 1000 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von KOGENATE Bayer ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von KOGENATE Bayer den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz
- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit

- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist KOGENATE Bayer 1000 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was KOGENATE Bayer 1000 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie KOGENATE Bayer 1000 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung KOGENATE Bayer 1000 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Fertigspritze mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung KOGENATE Bayer 1000 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 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 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

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. +370 5 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: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 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 21 528 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)1 635-56 30 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

KOGENATE Bayer 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KOGENATE Bayer 2000 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 2000 I.E. beachten?
3. Wie ist KOGENATE Bayer 2000 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KOGENATE Bayer 2000 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist KOGENATE Bayer 2000 I.E. und wofür wird es angewendet?

KOGENATE Bayer 2000 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

KOGENATE Bayer wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Jede Packung KOGENATE Bayer 2000 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit einem Bio-Set Aufsatz und eine Fertigspritze mit separat beigegefügttem Spritzenstempel, sowie ein Venenpunktionsbesteck (zur Injektion in eine Vene), zwei Alkoholtupfer, zwei Trockentupfer und zwei Pflaster.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 2000 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit dem Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 400 I.E. Octocog alfa/ml.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 2000 I.E. beachten?

KOGENATE Bayer 2000 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie KOGENATE Bayer 2000 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von KOGENATE Bayer 2000 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von KOGENATE Bayer einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von KOGENATE Bayer 2000 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von KOGENATE Bayer in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

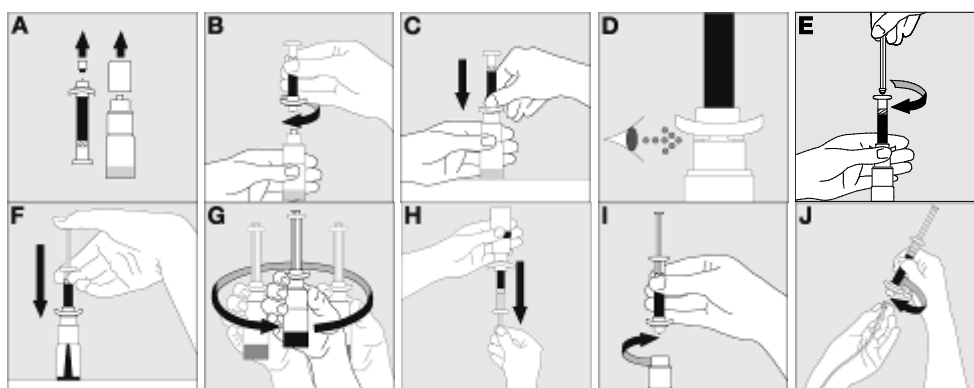
KOGENATE Bayer 2000 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist KOGENATE Bayer 2000 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur die mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche mit Bio-Set Aufsatz, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck). Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung müssen Sie die gebrauchsfertige Lösung filtern, um mögliche Partikel zu entfernen. Befolgen Sie dazu die unten beschriebenen Schritte zur Herstellung und Anwendung. Benutzen Sie das mit dem Produkt gelieferte Venenpunktionsbesteck, da dieses einen Filter enthält. Wenn Sie das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck nicht verwenden können, verwenden Sie bitte einen separaten Filter, der mit KOGENATE Bayer kompatibel ist. Dieser Filter muss aus einem Luer-Adapter und Polyacryl-Gehäuse mit integrierter Polyamidmembran mit einer Porengröße von 5 – 20 Mikrometern bestehen.
- Das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck darf nicht für Blutentnahmen verwendet werden, da es einen Filter enthält. Wenn vor einer Injektion Blut abgenommen werden muss, ist ein Punktionsbesteck ohne Filter zu verwenden. Injizieren Sie anschließend KOGENATE Bayer durch einen Filter. Bei Fragen zu KOGENATE Bayer und kompatiblen, separaten Filtern wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife. Die Lösung muss auf einem sauberen und trockenen Untergrund hergestellt werden.
2. Erwärmen Sie die ungeöffnete Durchstechflasche mit Pulver und die mit Lösungsmittel gefüllte Fertigspritze in Ihren Händen, bis sie sich so warm wie Ihre Hände anfühlen. Die

- Komponenten sollten nicht wärmer als Körpertemperatur (nicht mehr als 37°C) sein. Wischen Sie eventuell sichtbare Feuchtigkeit von der Durchstechflasche ab.
3. Entfernen Sie die Kappe von der Durchstechflasche mit Pulver durch mehrfaches, seitliches Hin- und Herbewegen und gleichzeitiges Ziehen. Entfernen Sie ebenso die weiße Plastikcappe zusammen mit dem Stopfen von der Spritze. **(A)**
 4. Verbinden Sie durch eine leichte Drehung die Spritze mit der Durchstechflasche. **(B)**
 5. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine feste, rutschfeste Unterlage und halten Sie sie mit einer Hand fest. Greifen Sie mit Daumen und Zeigefinger die Spritze am Fingersteg. **(C)**
Drücken Sie sie danach fest herunter bis der Fingersteg an der Oberkante des Flaschenaufsatzes (BIO-SET) anliegt. Dadurch wird die Aktivierung des Systems angezeigt. **(D)**
 6. Schrauben Sie den Spritzenstempel in den Gummistopfen der Spritze. **(E)**
 7. Drücken Sie das Lösungsmittel langsam in die Produktflasche. **(F)**
 8. Lösen Sie das Pulver mit kreisenden Bewegungen. Nicht schütteln! Stellen Sie sicher, dass das Pulver vollständig gelöst ist. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen. **(G)**
 9. Halten Sie die Flasche nach oben und füllen Sie die Spritze durch langsamen, gleichmäßigen Zug des Kolbens **(H)**. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Flasche in die Spritze überführt wurde.
 10. Legen Sie einen Stauschlauch an. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle, reinigen Sie diese mit einem Alkoholtupfer und desinfizieren nach Anweisung Ihres Arztes. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
 11. Schrauben Sie die Spritze von der Produktflasche ab **(I)**.
 12. Verbinden Sie das Venenpunktionsbesteck mit einer Rechtsdrehung mit der Spritze und vermeiden Sie Bluteintritt in die Spritze **(J)**.
 13. Stauschlauch lösen!
 14. Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös injizieren, dabei Nadelposition kontrollieren! Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden, sollte aber nicht schneller als 2 ml/Minute (maximale Injektionsgeschwindigkeit) sein.
 15. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie mit einer Linksdrehung die leere Spritze. Stellen Sie die gewünschte Menge Lösung her, indem Sie unter Verwendung einer neuen Spritze die Schritte 2 - 9 wiederholen und die Spritze mit dem Venenpunktionsbesteck verbinden.
 16. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Schließlich versorgen Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie KOGENATE Bayer 2000 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie KOGENATE Bayer zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen

Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit KOGENATE Bayer erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von KOGENATE Bayer 2000 I.E. angewendet haben, als Sie sollten

Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr KOGENATE Bayer 2000 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 2000 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 2000 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von KOGENATE Bayer ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von KOGENATE Bayer den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz
- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit

- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist KOGENATE Bayer 2000 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was KOGENATE Bayer 2000 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie KOGENATE Bayer 2000 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung KOGENATE Bayer 2000 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Fertigspritze mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung KOGENATE Bayer 2000 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 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 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Simi: +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. +370 5 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: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 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 21 528 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)1 635-56 30 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

KOGENATE Bayer 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KOGENATE Bayer 3000 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 3000 I.E. beachten?
3. Wie ist KOGENATE Bayer 3000 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KOGENATE Bayer 3000 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist KOGENATE Bayer 3000 I.E. und wofür wird es angewendet?

KOGENATE Bayer 3000 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

KOGENATE Bayer wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Jede Packung KOGENATE Bayer 3000 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit einem Bio-Set Aufsatz und eine Fertigspritze mit separat beigegefügttem Spritzenstempel, sowie ein Venenpunktionsbesteck (zur Injektion in eine Vene), zwei Alkoholtupfer, zwei Trockentupfer und zwei Pflaster.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 3000 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit dem Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 600 I.E. Octocog alfa/ml.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 3000 I.E. beachten?

KOGENATE Bayer 3000 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie KOGENATE Bayer 3000 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von KOGENATE Bayer 3000 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von KOGENATE Bayer einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von KOGENATE Bayer 3000 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von KOGENATE Bayer in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

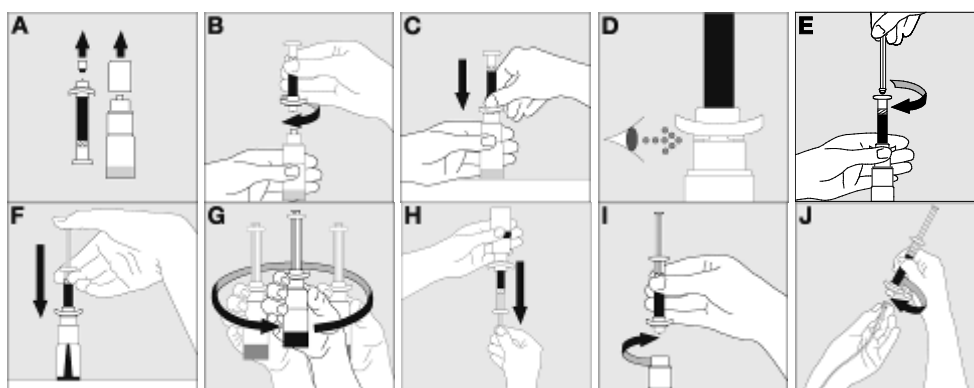
KOGENATE Bayer 3000 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist KOGENATE Bayer 3000 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur die mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche mit Bio-Set Aufsatz, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck). Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung müssen Sie die gebrauchsfertige Lösung filtern, um mögliche Partikel zu entfernen. Befolgen Sie dazu die unten beschriebenen Schritte zur Herstellung und Anwendung. Benutzen Sie das mit dem Produkt gelieferte Venenpunktionsbesteck, da dieses einen Filter enthält. Wenn Sie das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck nicht verwenden können, verwenden Sie bitte einen separaten Filter, der mit KOGENATE Bayer kompatibel ist. Dieser Filter muss aus einem Luer-Adapter und Polyacryl-Gehäuse mit integrierter Polyamidmembran mit einer Porengröße von 5 – 20 Mikrometern bestehen.
- Das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck darf nicht für Blutentnahmen verwendet werden, da es einen Filter enthält. Wenn vor einer Injektion Blut abgenommen werden muss, ist ein Punktionsbesteck ohne Filter zu verwenden. Injizieren Sie anschließend KOGENATE Bayer durch einen Filter. Bei Fragen zu KOGENATE Bayer und kompatiblen, separaten Filtern wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife. Die Lösung muss auf einem sauberen und trockenen Untergrund hergestellt werden.
2. Erwärmen Sie die ungeöffnete Durchstechflasche mit Pulver und die mit Lösungsmittel gefüllte Fertigspritze in Ihren Händen, bis sie sich so warm wie Ihre Hände anfühlen. Die

- Komponenten sollten nicht wärmer als Körpertemperatur (nicht mehr als 37°C) sein. Wischen Sie eventuell sichtbare Feuchtigkeit von der Durchstechflasche ab.
3. Entfernen Sie die Kappe von der Durchstechflasche mit Pulver durch mehrfaches, seitliches Hin- und Herbewegen und gleichzeitiges Ziehen. Entfernen Sie ebenso die weiße Plastikcappe zusammen mit dem Stopfen von der Spritze. **(A)**
 4. Verbinden Sie durch eine leichte Drehung die Spritze mit der Durchstechflasche. **(B)**
 5. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine feste, rutschfeste Unterlage und halten Sie sie mit einer Hand fest. Greifen Sie mit Daumen und Zeigefinger die Spritze am Fingersteg. **(C)**
Drücken Sie sie danach fest herunter bis der Fingersteg an der Oberkante des Flaschenaufsatzes (BIO-SET) anliegt. Dadurch wird die Aktivierung des Systems angezeigt. **(D)**
 6. Schrauben Sie den Spritzenstempel in den Gummistopfen der Spritze. **(E)**
 7. Drücken Sie das Lösungsmittel langsam in die Produktflasche. **(F)**
 8. Lösen Sie das Pulver mit kreisenden Bewegungen. Nicht schütteln! Stellen Sie sicher, dass das Pulver vollständig gelöst ist. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen. **(G)**
 9. Halten Sie die Flasche nach oben und füllen Sie die Spritze durch langsamen, gleichmäßigen Zug des Kolbens **(H)**. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Flasche in die Spritze überführt wurde.
 10. Legen Sie einen Stauschlauch an. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle, reinigen Sie diese mit einem Alkoholtupfer und desinfizieren nach Anweisung Ihres Arztes. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
 11. Schrauben Sie die Spritze von der Produktflasche ab **(I)**.
 12. Verbinden Sie das Venenpunktionsbesteck mit einer Rechtsdrehung mit der Spritze und vermeiden Sie Bluteintritt in die Spritze **(J)**.
 13. Stauschlauch lösen!
 14. Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös injizieren, dabei Nadelposition kontrollieren! Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden, sollte aber nicht schneller als 2 ml/Minute (maximale Injektionsgeschwindigkeit) sein.
 15. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie mit einer Linksdrehung die leere Spritze. Stellen Sie die gewünschte Menge Lösung her, indem Sie unter Verwendung einer neuen Spritze die Schritte 2 - 9 wiederholen und die Spritze mit dem Venenpunktionsbesteck verbinden.
 16. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Schließlich versorgen Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie KOGENATE Bayer 3000 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie KOGENATE Bayer zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen

Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit KOGENATE Bayer erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von KOGENATE Bayer 3000 I.E. angewendet haben, als Sie sollten

Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr KOGENATE Bayer 3000 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 3000 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 3000 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von KOGENATE Bayer ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von KOGENATE Bayer den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz
- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit

- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist KOGENATE Bayer 3000 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was KOGENATE Bayer 3000 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie KOGENATE Bayer 3000 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung KOGENATE Bayer 3000 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Fertigspritze mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung KOGENATE Bayer 3000 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 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 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

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. +370 5 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: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 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 21 528 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)1 635-56 30 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

KOGENATE Bayer 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KOGENATE Bayer 250 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 250 I.E. beachten?
3. Wie ist KOGENATE Bayer 250 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KOGENATE Bayer 250 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist KOGENATE Bayer 250 I.E. und wofür wird es angewendet?

KOGENATE Bayer 250 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

KOGENATE Bayer wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Jede Packung KOGENATE Bayer 250 I.E. enthält eine Durchstechflasche und eine Fertigspritze mit separat beigefügtem Spritzenstempel, sowie einem Adapter für die Durchstechflasche, ein Venenpunktionsbesteck (zur Injektion in eine Vene), zwei Alkoholtupfer, zwei Trockentupfer und zwei Pflaster.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 250 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit dem Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 100 I.E. Octocog alfa/ml.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 250 I.E. beachten?

KOGENATE Bayer 250 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie KOGENATE Bayer 250 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von KOGENATE Bayer 250 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von KOGENATE Bayer einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von KOGENATE Bayer 250 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von KOGENATE Bayer in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

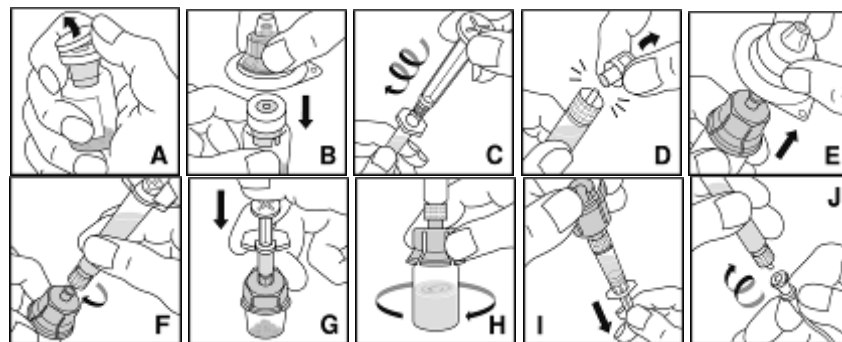
KOGENATE Bayer 250 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist KOGENATE Bayer 250 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur die mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferten Komponenten (Adapter, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck). Benutzen Sie die Komponenten nicht, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt sind. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung **durch Verwendung des mitgelieferten Adapters mit integriertem Filter filtriert werden**, um mögliche Partikel zu entfernen.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.
2. Erwärmen Sie die ungeöffnete Durchstechflasche mit Pulver und die mit Lösungsmittel gefüllte Fertigspritze in Ihren Händen annähernd auf Körpertemperatur (nicht mehr als 37°C).
3. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche mit Pulver (A) und reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer (oder verwenden Sie ein Desinfektionsspray).
4. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine feste, rutschsichere Unterlage. Ziehen Sie die Papierfolie von der Verpackung des Adapters. Entnehmen Sie den Adapter nicht der Verpackung. Halten Sie die Verpackung des Adapters fest, platzieren Sie diese über die Durchstechflasche mit Pulver und drücken sie den Adapter fest auf die Flasche (B). Der Flaschenadapter rastet über der Flaschenkappe ein. Entfernen Sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Verpackung des Adapters.
5. Halten Sie die sterile wassergefüllte Spritze aufrecht, nehmen Sie den Kolbenstempel wie in der Abbildung gezeigt und schrauben Sie den Stempel durch Drehen im Uhrzeigersinn in den Gewindestopfen (C).
6. Halten Sie den Spritzenzylinder fest und entfernen Sie die Spritzenkappe von der Spitze (D). Berühren Sie die Spitze der Spritze nicht mit Ihrer Hand oder irgendeiner Oberfläche. Legen Sie die Spritze zur späteren Benutzung zur Seite.
7. Entfernen Sie jetzt die Verpackung des Adapters und entsorgen Sie diese (E).

8. Verbinden Sie nun durch eine Drehung im Uhrzeigersinn die Spritze mit dem Gewinde des Adapters (F).
9. Drücken Sie das Lösungsmittel langsam in die Produktflasche (G).
10. Lösen Sie das Pulver mit kreisenden Bewegungen (H). Nicht schütteln! Stellen Sie sicher, dass das Pulver vollständig gelöst ist. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen.
11. Halten Sie die Durchstechflasche mit Adapter und Spritze nach oben (I). Füllen Sie die Spritze durch langsamen, gleichmäßigen Zug des Kolbens. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Flasche in die Spritze überführt wurde.
12. Legen Sie den Stauschlauch an.
13. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle und desinfizieren Sie diese.
14. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
15. Schrauben Sie die Spritze von dem Flaschenadapter, ohne den Kolben zu bewegen (der Flaschenadapter soll auf der Durchstechflasche verbleiben). Verbinden Sie das Venenpunktionsbesteck mit der Spritze und stellen Sie sicher, dass kein Blut in die Spritze eintritt (J).
16. Lösen Sie den Stauschlauch.
17. Injizieren Sie die Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös und kontrollieren Sie dabei die Nadelposition. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem Befinden des Patienten (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).
18. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, benutzen Sie eine weitere Spritze mit Produkt, welche wie oben beschrieben vorbereitet wurde.
19. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Versorgen Sie abschließend die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie KOGENATE Bayer 250 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie KOGENATE Bayer zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit KOGENATE Bayer erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von KOGENATE Bayer 250 I.E. angewendet haben, als Sie sollten

Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr KOGENATE Bayer 250 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 250 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 250 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von KOGENATE Bayer ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von KOGENATE Bayer den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz
- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit
- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist KOGENATE Bayer 250 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was KOGENATE Bayer 250 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie KOGENATE Bayer 250 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung KOGENATE Bayer 250 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Fertigspritze mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung KOGENATE Bayer 250 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 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 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

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. +370 5 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: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 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 21 528 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)1 635-56 30 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

KOGENATE Bayer 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KOGENATE Bayer 500 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 500 I.E. beachten?
3. Wie ist KOGENATE Bayer 500 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KOGENATE Bayer 500 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist KOGENATE Bayer 500 I.E. und wofür wird es angewendet?

KOGENATE Bayer 500 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

KOGENATE Bayer wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Jede Packung KOGENATE Bayer 500 I.E. enthält eine Durchstechflasche und eine Fertigspritze mit separat beigefügtem Spritzenstempel, sowie einem Adapter für die Durchstechflasche, ein Venenpunktionsbesteck (zur Injektion in eine Vene), zwei Alkoholtupfer, zwei Trockentupfer und zwei Pflaster.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 500 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit dem Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 200 I.E. Octocog alfa/ml.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 500 I.E. beachten?

KOGENATE Bayer 500 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie KOGENATE Bayer 500 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von KOGENATE Bayer 500 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von KOGENATE Bayer einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von KOGENATE Bayer 500 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von KOGENATE Bayer in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

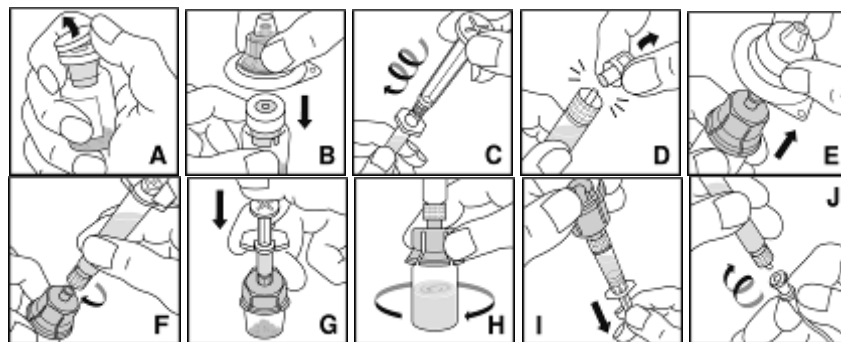
KOGENATE Bayer 500 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist KOGENATE Bayer 500 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur die mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferten Komponenten (Adapter, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck). Benutzen Sie die Komponenten nicht, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt sind. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung **durch Verwendung des mitgelieferten Adapters mit integriertem Filter filtriert werden**, um mögliche Partikel zu entfernen.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.
2. Erwärmen Sie die ungeöffnete Durchstechflasche mit Pulver und die mit Lösungsmittel gefüllte Fertigspritze in Ihren Händen annähernd auf Körpertemperatur (nicht mehr als 37°C).
3. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche mit Pulver (A) und reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer (oder verwenden Sie ein Desinfektionsspray).
4. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine feste, rutschsichere Unterlage. Ziehen Sie die Papierfolie von der Verpackung des Adapters. Entnehmen Sie den Adapter nicht der Verpackung. Halten Sie die Verpackung des Adapters fest, platzieren Sie diese über die Durchstechflasche mit Pulver und drücken sie den Adapter fest auf die Flasche (B). Der Flaschenadapter rastet über der Flaschenkappe ein. Entfernen Sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Verpackung des Adapters.
5. Halten Sie die sterile wassergefüllte Spritze aufrecht, nehmen Sie den Kolbenstempel wie in der Abbildung gezeigt und schrauben Sie den Stempel durch Drehen im Uhrzeigersinn in den Gewindestopfen (C).
6. Halten Sie den Spritzenzylinder fest und entfernen Sie die Spritzenkappe von der Spitze (D). Berühren Sie die Spitze der Spritze nicht mit Ihrer Hand oder irgendeiner Oberfläche. Legen Sie die Spritze zur späteren Benutzung zur Seite.
7. Entfernen Sie jetzt die Verpackung des Adapters und entsorgen Sie diese (E).

8. Verbinden Sie nun durch eine Drehung im Uhrzeigersinn die Spritze mit dem Gewinde des Adapters (F).
9. Drücken Sie das Lösungsmittel langsam in die Produktflasche (G).
10. Lösen Sie das Pulver mit kreisenden Bewegungen (H). Nicht schütteln! Stellen Sie sicher, dass das Pulver vollständig gelöst ist. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen.
11. Halten Sie die Durchstechflasche mit Adapter und Spritze nach oben (I). Füllen Sie die Spritze durch langsamen, gleichmäßigen Zug des Kolbens. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Flasche in die Spritze überführt wurde.
12. Legen Sie den Stauschlauch an.
13. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle und desinfizieren Sie diese.
14. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
15. Schrauben Sie die Spritze von dem Flaschenadapter, ohne den Kolben zu bewegen (der Flaschenadapter soll auf der Durchstechflasche verbleiben). Verbinden Sie das Venenpunktionsbesteck mit der Spritze und stellen Sie sicher, dass kein Blut in die Spritze eintritt (J).
16. Lösen Sie den Stauschlauch.
17. Injizieren Sie die Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös und kontrollieren Sie dabei die Nadelposition. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem Befinden des Patienten (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).
18. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, benutzen Sie eine weitere Spritze mit Produkt, welche wie oben beschrieben vorbereitet wurde.
19. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Versorgen Sie abschließend die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie KOGENATE Bayer 500 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie KOGENATE Bayer zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit KOGENATE Bayer erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von KOGENATE Bayer 500 I.E. angewendet haben, als Sie sollten

Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr KOGENATE Bayer 500 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 500 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 500 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von KOGENATE Bayer ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von KOGENATE Bayer den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz
- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit
- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist KOGENATE Bayer 500 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was KOGENATE Bayer 500 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie KOGENATE Bayer 500 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung KOGENATE Bayer 500 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Fertigspritze mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung KOGENATE Bayer 500 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 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 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

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. +370 5 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: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 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 21 528 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)1 635-56 30 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

KOGENATE Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KOGENATE Bayer 1000 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 1000 I.E. beachten?
3. Wie ist KOGENATE Bayer 1000 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KOGENATE Bayer 1000 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist KOGENATE Bayer 1000 I.E. und wofür wird es angewendet?

KOGENATE Bayer 1000 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

KOGENATE Bayer wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Jede Packung KOGENATE Bayer 1000 I.E. enthält eine Durchstechflasche und eine Fertigspritze mit separat beigefügtem Spritzenstempel, sowie einem Adapter für die Durchstechflasche, ein Venenpunktionsbesteck (zur Injektion in eine Vene), zwei Alkoholtupfer, zwei Trockentupfer und zwei Pflaster.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 1000 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit dem Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 400 I.E. Octocog alfa/ml.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 1000 I.E. beachten?

KOGENATE Bayer 1000 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie KOGENATE Bayer 1000 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von KOGENATE Bayer 1000 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von KOGENATE Bayer einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von KOGENATE Bayer 1000 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von KOGENATE Bayer in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

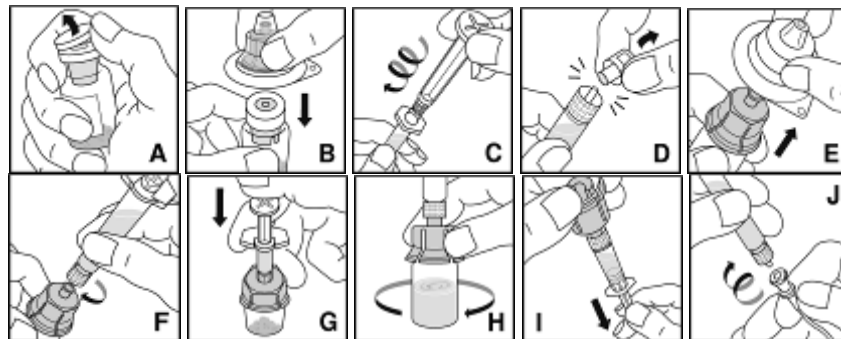
KOGENATE Bayer 1000 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist KOGENATE Bayer 1000 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur die mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferten Komponenten (Adapter, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck). Benutzen Sie die Komponenten nicht, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt sind. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung **durch Verwendung des mitgelieferten Adapters mit integriertem Filter filtriert werden**, um mögliche Partikel zu entfernen.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.
2. Erwärmen Sie die ungeöffnete Durchstechflasche mit Pulver und die mit Lösungsmittel gefüllte Fertigspritze in Ihren Händen annähernd auf Körpertemperatur (nicht mehr als 37°C).
3. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche mit Pulver (A) und reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer (oder verwenden Sie ein Desinfektionsspray).
4. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine feste, rutschsichere Unterlage. Ziehen Sie die Papierfolie von der Verpackung des Adapters. Entnehmen Sie den Adapter nicht der Verpackung. Halten Sie die Verpackung des Adapters fest, platzieren Sie diese über die Durchstechflasche mit Pulver und drücken sie den Adapter fest auf die Flasche (B). Der Flaschenadapter rastet über der Flaschenkappe ein. Entfernen Sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Verpackung des Adapters.
5. Halten Sie die sterile wassergefüllte Spritze aufrecht, nehmen Sie den Kolbenstempel wie in der Abbildung gezeigt und schrauben Sie den Stempel durch Drehen im Uhrzeigersinn in den Gewindestopfen (C).
6. Halten Sie den Spritzenzylinder fest und entfernen Sie die Spritzenkappe von der Spitze (D). Berühren Sie die Spitze der Spritze nicht mit Ihrer Hand oder irgendeiner Oberfläche. Legen Sie die Spritze zur späteren Benutzung zur Seite.

7. Entfernen Sie jetzt die Verpackung des Adapters und entsorgen Sie diese (E).
8. Verbinden Sie nun durch eine Drehung im Uhrzeigersinn die Spritze mit dem Gewinde des Adapters (F).
9. Drücken Sie das Lösungsmittel langsam in die Produktflasche (G).
10. Lösen Sie das Pulver mit kreisenden Bewegungen (H). Nicht schütteln! Stellen Sie sicher, dass das Pulver vollständig gelöst ist. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen.
11. Halten Sie die Durchstechflasche mit Adapter und Spritze nach oben (I). Füllen Sie die Spritze durch langsamen, gleichmäßigen Zug des Kolbens. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Flasche in die Spritze überführt wurde.
12. Legen Sie den Stauschlauch an.
13. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle und desinfizieren Sie diese.
14. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
15. Schrauben Sie die Spritze von dem Flaschenadapter, ohne den Kolben zu bewegen (der Flaschenadapter soll auf der Durchstechflasche verbleiben). Verbinden Sie das Venenpunktionsbesteck mit der Spritze und stellen Sie sicher, dass kein Blut in die Spritze eintritt (J).
16. Lösen Sie den Stauschlauch.
17. Injizieren Sie die Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös und kontrollieren Sie dabei die Nadelposition. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem Befinden des Patienten (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).
18. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, benutzen Sie eine weitere Spritze mit Produkt, welche wie oben beschrieben vorbereitet wurde.
19. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Versorgen Sie abschließend die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie KOGENATE Bayer 1000 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie KOGENATE Bayer zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit KOGENATE Bayer erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von KOGENATE Bayer 1000 I.E. angewendet haben, als Sie sollten

Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr KOGENATE Bayer 1000 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 1000 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 1000 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von KOGENATE Bayer ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von KOGENATE Bayer den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz
- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit
- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist KOGENATE Bayer 1000 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was KOGENATE Bayer 1000 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie KOGENATE Bayer 1000 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung KOGENATE Bayer 1000 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Fertigspritze mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung KOGENATE Bayer 1000 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 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 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

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. +370 5 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: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 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 21 528 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)1 635-56 30 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

KOGENATE Bayer 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KOGENATE Bayer 2000 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 2000 I.E. beachten?
3. Wie ist KOGENATE Bayer 2000 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KOGENATE Bayer 2000 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist KOGENATE Bayer 2000 I.E. und wofür wird es angewendet?

KOGENATE Bayer 2000 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

KOGENATE Bayer wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Jede Packung KOGENATE Bayer 2000 I.E. enthält eine Durchstechflasche und eine Fertigspritze mit separat beigefügtem Spritzenstempel, sowie einem Adapter für die Durchstechflasche, ein Venenpunktionsbesteck (zur Injektion in eine Vene), zwei Alkoholtupfer, zwei Trockentupfer und zwei Pflaster.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 2000 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit dem Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 400 I.E. Octocog alfa/ml.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 2000 I.E. beachten?

KOGENATE Bayer 2000 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie KOGENATE Bayer 2000 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von KOGENATE Bayer 2000 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von KOGENATE Bayer einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von KOGENATE Bayer 2000 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von KOGENATE Bayer in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

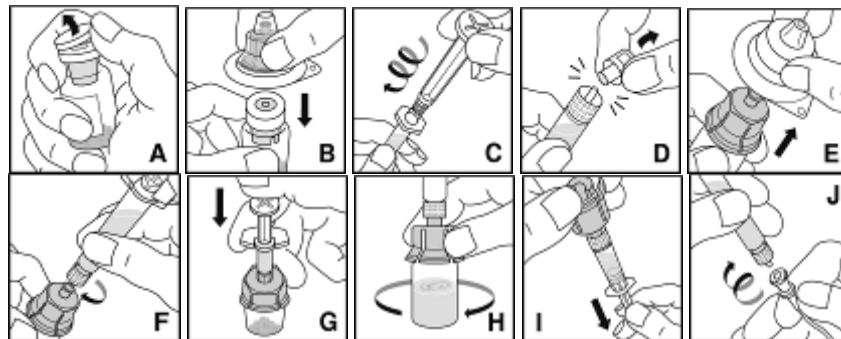
KOGENATE Bayer 2000 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist KOGENATE Bayer 2000 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur die mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferten Komponenten (Adapter, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck). Benutzen Sie die Komponenten nicht, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt sind. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung **durch Verwendung des mitgelieferten Adapters mit integriertem Filter filtriert werden**, um mögliche Partikel zu entfernen.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.
2. Erwärmen Sie die ungeöffnete Durchstechflasche mit Pulver und die mit Lösungsmittel gefüllte Fertigspritze in Ihren Händen annähernd auf Körpertemperatur (nicht mehr als 37°C).
3. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche mit Pulver (A) und reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer (oder verwenden Sie ein Desinfektionsspray).
4. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine feste, rutschsichere Unterlage. Ziehen Sie die Papierfolie von der Verpackung des Adapters. Entnehmen Sie den Adapter nicht der Verpackung. Halten Sie die Verpackung des Adapters fest, platzieren Sie diese über die Durchstechflasche mit Pulver und drücken sie den Adapter fest auf die Flasche (B). Der Flaschenadapter rastet über der Flaschenkappe ein. Entfernen Sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Verpackung des Adapters.
5. Halten Sie die sterile wassergefüllte Spritze aufrecht, nehmen Sie den Kolbenstempel wie in der Abbildung gezeigt und schrauben Sie den Stempel durch Drehen im Uhrzeigersinn in den Gewindestopfen (C).
6. Halten Sie den Spritzenzylinder fest und entfernen Sie die Spritzenkappe von der Spitze (D). Berühren Sie die Spitze der Spritze nicht mit Ihrer Hand oder irgendeiner Oberfläche. Legen Sie die Spritze zur späteren Benutzung zur Seite.

7. Entfernen Sie jetzt die Verpackung des Adapters und entsorgen Sie diese (E).
8. Verbinden Sie nun durch eine Drehung im Uhrzeigersinn die Spritze mit dem Gewinde des Adapters (F).
9. Drücken Sie das Lösungsmittel langsam in die Produktflasche (G).
10. Lösen Sie das Pulver mit kreisenden Bewegungen (H). Nicht schütteln! Stellen Sie sicher, dass das Pulver vollständig gelöst ist. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen.
11. Halten Sie die Durchstechflasche mit Adapter und Spritze nach oben (I). Füllen Sie die Spritze durch langsamen, gleichmäßigen Zug des Kolbens. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Flasche in die Spritze überführt wurde.
12. Legen Sie den Stauschlauch an.
13. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle und desinfizieren Sie diese.
14. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
15. Schrauben Sie die Spritze von dem Flaschenadapter, ohne den Kolben zu bewegen (der Flaschenadapter soll auf der Durchstechflasche verbleiben). Verbinden Sie das Venenpunktionsbesteck mit der Spritze und stellen Sie sicher, dass kein Blut in die Spritze eintritt (J).
16. Lösen Sie den Stauschlauch.
17. Injizieren Sie die Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös und kontrollieren Sie dabei die Nadelposition. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem Befinden des Patienten (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).
18. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, benutzen Sie eine weitere Spritze mit Produkt, welche wie oben beschrieben vorbereitet wurde.
19. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Versorgen Sie abschließend die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie KOGENATE Bayer 2000 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie KOGENATE Bayer zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit KOGENATE Bayer erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von KOGENATE Bayer 2000 I.E. angewendet haben, als Sie sollten

Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr KOGENATE Bayer 2000 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 2000 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 2000 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von KOGENATE Bayer ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von KOGENATE Bayer den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz
- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit
- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist KOGENATE Bayer 2000 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was KOGENATE Bayer 2000 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie KOGENATE Bayer 2000 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung KOGENATE Bayer 2000 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Fertigspritze mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung KOGENATE Bayer 2000 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 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 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

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. +370 5 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: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 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 21 528 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)1 635-56 30 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

KOGENATE Bayer 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist KOGENATE Bayer 3000 I.E. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 3000 I.E. beachten?
3. Wie ist KOGENATE Bayer 3000 I.E. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist KOGENATE Bayer 3000 I.E. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist KOGENATE Bayer 3000 I.E. und wofür wird es angewendet?

KOGENATE Bayer 3000 I.E. enthält den Wirkstoff rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

KOGENATE Bayer wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) eingesetzt.

Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und kann deshalb nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms angewendet werden.

Jede Packung KOGENATE Bayer 3000 I.E. enthält eine Durchstechflasche und eine Fertigspritze mit separat beigelegtem Spritzenstempel, sowie einem Adapter für die Durchstechflasche, ein Venenpunktionsbesteck (zur Injektion in eine Vene), zwei Alkoholtupfer, zwei Trockentupfer und zwei Pflaster.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 3000 I.E. (Internationale Einheiten) Octocog alfa. Nach Auflösen mit dem Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche 600 I.E. Octocog alfa/ml.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von KOGENATE Bayer 3000 I.E. beachten?

KOGENATE Bayer 3000 I.E. darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. und am Ende von Abschnitt 2. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamsterproteine sind.

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie KOGENATE Bayer 3000 I.E. anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von KOGENATE Bayer 3000 I.E. ist erforderlich,

- wenn Sie ein Beklemmungsgefühl in der Brust wahrnehmen, sich benommen, krank und schwach fühlen oder ein Schwindelgefühl im Stehen auftritt, kann bei Ihnen eine seltene, schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (eine sogenannte anaphylaktische Reaktion) auf dieses Arzneimittel vorliegen. In diesem Fall **beenden Sie sofort die Anwendung des Arzneimittels** und holen Sie ärztlichen Rat ein.
- Ihr Arzt wird eventuell Laboruntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass Ihre Arzneimittel-Dosis ausreichend ist, um den erforderlichen Faktor VIII-Spiegel zu gewährleisten.
- wenn Sie Ihre Blutung nicht mit Ihrer gewöhnlichen Dosis dieses Arzneimittels beherrschen können, konsultieren Sie sofort Ihren Arzt. Es kann sein, dass sich bei Ihnen Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben und Ihr Arzt eventuell die notwendigen Laboruntersuchungen durchführen wird, um dieses zu bestätigen. Faktor VIII-Hemmkörper sind Antikörper im Blut, die den Faktor VIII, den Sie anwenden, blockieren und die Wirksamkeit bei der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen verringern.
- Wenn Sie in der Vergangenheit einen Faktor VIII Inhibitor entwickelt hatten, besteht beim Wechsel von Faktor VIII Produkten das Risiko, dass es erneut zu einer Inhibitorbildung kommt.
- Wenn Ihnen mitgeteilt wurde, dass Sie an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls Sie für die Verabreichung von KOGENATE Bayer einen zentralvenösen Katheter (ZVK) benötigen, sollte Ihr Arzt an das Risiko von Katheter-bedingten Komplikationen denken. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie) sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von KOGENATE Bayer 3000 I.E. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Bitte informieren Sie trotzdem Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Über die Auswirkungen auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit oder die Anwendung von KOGENATE Bayer in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beobachtet.

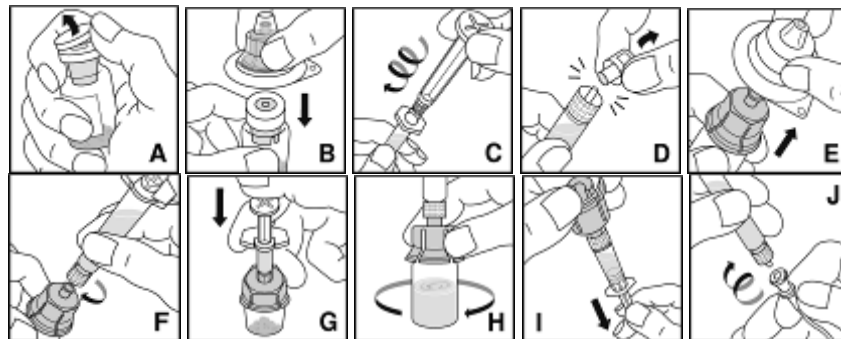
KOGENATE Bayer 3000 I.E. enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist KOGENATE Bayer 3000 I.E. anzuwenden?

- Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt oder Apotheker getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung angewendet werden.
- Sie müssen während der Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und der Anwendung für aseptische Bedingungen (d.h. sauber und keimarm) sorgen. Benutzen Sie für die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Injektion nur die mit der entsprechenden Packung dieses Arzneimittels mitgelieferten Komponenten (Adapter, Fertigspritze mit Lösungsmittel und Venenpunktionsbesteck). Benutzen Sie die Komponenten nicht, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt sind. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn diese Komponenten nicht verwendet werden können. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.
- Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung **durch Verwendung des mitgelieferten Adapters mit integriertem Filter filtriert werden**, um mögliche Partikel zu entfernen.
- Dieses Arzneimittel darf **nicht** mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes und beachten Sie die folgenden Hinweise:

Herstellung und Anwendung



1. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit warmem Wasser und Seife.
2. Erwärmen Sie die ungeöffnete Durchstechflasche mit Pulver und die mit Lösungsmittel gefüllte Fertigspritze in Ihren Händen annähernd auf Körpertemperatur (nicht mehr als 37°C).
3. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Durchstechflasche mit Pulver (A) und reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer (oder verwenden Sie ein Desinfektionsspray).
4. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine feste, rutschsichere Unterlage. Ziehen Sie die Papierfolie von der Verpackung des Adapters. Entnehmen Sie den Adapter nicht der Verpackung. Halten Sie die Verpackung des Adapters fest, platzieren Sie diese über die Durchstechflasche mit Pulver und drücken sie den Adapter fest auf die Flasche (B). Der Flaschenadapter rastet über der Flaschenkappe ein. Entfernen Sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht die Verpackung des Adapters.
5. Halten Sie die sterile wassergefüllte Spritze aufrecht, nehmen Sie den Kolbenstempel wie in der Abbildung gezeigt und schrauben Sie den Stempel durch Drehen im Uhrzeigersinn in den Gewindestopfen (C).
6. Halten Sie den Spritzenzylinder fest und entfernen Sie die Spritzenkappe von der Spitze (D). Berühren Sie die Spitze der Spritze nicht mit Ihrer Hand oder irgendeiner Oberfläche. Legen Sie die Spritze zur späteren Benutzung zur Seite.

7. Entfernen Sie jetzt die Verpackung des Adapters und entsorgen Sie diese (E).
8. Verbinden Sie nun durch eine Drehung im Uhrzeigersinn die Spritze mit dem Gewinde des Adapters (F).
9. Drücken Sie das Lösungsmittel langsam in die Produktflasche (G).
10. Lösen Sie das Pulver mit kreisenden Bewegungen (H). Nicht schütteln! Stellen Sie sicher, dass das Pulver vollständig gelöst ist. Prüfen Sie die Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung. Verwenden Sie keine Lösungen mit sichtbaren Partikeln oder Trübungen.
11. Halten Sie die Durchstechflasche mit Adapter und Spritze nach oben (I). Füllen Sie die Spritze durch langsamen, gleichmäßigen Zug des Kolbens. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Flasche in die Spritze überführt wurde.
12. Legen Sie den Stauschlauch an.
13. Lokalisieren Sie die Injektionsstelle und desinfizieren Sie diese.
14. Punktieren Sie die Vene und fixieren Sie das Venenpunktionsbesteck mit einem Pflaster.
15. Schrauben Sie die Spritze von dem Flaschenadapter, ohne den Kolben zu bewegen (der Flaschenadapter soll auf der Durchstechflasche verbleiben). Verbinden Sie das Venenpunktionsbesteck mit der Spritze und stellen Sie sicher, dass kein Blut in die Spritze eintritt (J).
16. Lösen Sie den Stauschlauch.
17. Injizieren Sie die Lösung über einen Zeitraum von mehreren Minuten intravenös und kontrollieren Sie dabei die Nadelposition. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem Befinden des Patienten (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).
18. Wenn eine weitere Dosis erforderlich ist, benutzen Sie eine weitere Spritze mit Produkt, welche wie oben beschrieben vorbereitet wurde.
19. Wenn keine weitere Dosis erforderlich ist, entfernen Sie das Venenpunktionsbesteck zusammen mit der Spritze. Drücken Sie einen Tupfer ca. 2 Minuten fest auf die Injektionsstelle und halten Sie dabei den Arm gestreckt. Versorgen Sie abschließend die Injektionsstelle mit einem kleinen Druckverband.

Blutungsbehandlung

Wie oft und in welcher Menge Sie KOGENATE Bayer 3000 I.E. anwenden sollten, hängt von vielen Faktoren ab, dazu gehören Ihr Gewicht, der Schweregrad Ihrer Hämophilie, wo die Blutung ist und wie schwer sie ist, ob Sie Faktor VIII-Hemmkörper aufweisen und wie hoch der Hemmkörpertiter ist und welcher Faktor VIII-Spiegel erforderlich ist.

Ihr Arzt wird die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung dieses Arzneimittels für Sie berechnen, damit Sie den notwendigen Faktor VIII-Spiegel in Ihrem Blut erreichen.

Ihr Arzt wird die Dosierung dieses Arzneimittels und die Häufigkeit der Anwendung Ihren individuellen Bedürfnissen anpassen. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere zu Beginn einer Behandlung.

Vorbeugung von Blutungen

Wenn Sie KOGENATE Bayer zur Vorbeugung von Blutungen (Prophylaxe) anwenden, wird Ihr Arzt die Dosis für Sie berechnen. Dies wird sich üblicherweise im Bereich zwischen 20 und 40 I.E. Octocog alfa pro kg Körpergewicht, angewendet im Abstand von 2 - 3 Tagen, bewegen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Laboruntersuchungen

Obwohl die Dosierung anhand der oben angegebenen Formel annähernd ermittelt werden kann, ist es dringend notwendig, in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen durchzuführen, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Faktor VIII-Spiegel erreicht und aufrechterhalten wird. Insbesondere im Fall von größeren chirurgischen Eingriffen ist es unverzichtbar, die Therapie durch Bestimmung der Blutgerinnung sorgfältig zu überwachen.

Wenn die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann

Sollte bei Ihnen der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht den erwarteten Wert erreichen oder kann die Blutung nicht unter Kontrolle gebracht werden, besteht der Verdacht, dass sich Faktor VIII-Hemmkörper gebildet haben. Mittels geeigneter Laboruntersuchungen muss die Anwesenheit von Faktor VIII-Hemmkörpern durch einen erfahrenen Arzt überprüft und bewertet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Wenn Sie durch Ihren Arzt informiert wurden, dass bei Ihnen viele Faktor VIII-Hemmkörper (neutralisierende Antikörper) vorhanden sind, wird Ihnen Ihr Arzt eine hohe Dosis dieses Arzneimittels verabreichen, um eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in Ihrem Blut zu erreichen. Kann die Blutung auch mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden, wird Ihr Arzt die Gabe von Faktor VIIa-Konzentrat oder (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat erwägen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema erhalten möchten. Diese Therapie sollte nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A verfügen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Dosis dieses Arzneimittels erhöhen, um eine Blutung zu kontrollieren.

Injektionsgeschwindigkeit

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit richtet sich nach Ihrem persönlichen Befinden (maximale Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/Minute).

Dauer der Anwendung

Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie oft und in welchen Abständen dieses Arzneimittel angewendet werden soll.

Üblicherweise ist eine lebenslange Therapie mit KOGENATE Bayer erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von KOGENATE Bayer 3000 I.E. angewendet haben, als Sie sollten

Es ist kein Fall einer Überdosierung von rekombinantem Blutgerinnungsfaktor VIII berichtet worden. Wenn Sie mehr KOGENATE Bayer 3000 I.E. injiziert haben als vorgesehen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 3000 I.E. vergessen haben

- Injizieren Sie sofort Ihre nächste Dosis und setzen Sie dann die Behandlung wie vom Arzt verordnet fort.
- Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von KOGENATE Bayer 3000 I.E. abbrechen wollen

Brechen Sie **nicht** die Anwendung von KOGENATE Bayer ab, ohne vorher Ihren Arzt zu konsultieren.

Dokumentation

Es wird empfohlen, bei jeder Anwendung von KOGENATE Bayer den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen sind **Überempfindlichkeitsreaktionen** oder anaphylaktischer Schock (seltene Nebenwirkung).

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Gesamtliste von möglichen Nebenwirkungen:

Sehr häufig:

können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei nicht vorbehandelten Patienten

Häufig:

können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten:

- Hautausschlag / Juckreiz
- lokale Reaktionen an der Stelle, wo Sie das Arzneimittel injiziert haben (z.B. Brennen, vorübergehende Hautrötung)

Gelegentlich:

können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten:

- Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) bei vorbehandelten Patienten

Selten:

können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwere, plötzlich auftretende allergische Reaktion (kann Folgendes umfassen: Nesselausschlag, Übelkeit, Urtikaria, Angioödem, Schüttelfrost, Gesichtsrötung, Kopfschmerzen, Lethargie, pfeifende Atmung oder Probleme beim Atmen, Unruhe, beschleunigter Herzschlag, Kribbelgefühl oder anaphylaktischer Schock, z.B. Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein, Benommenheit, Übelkeit und leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt)
- Fieber

Nicht bekannt:

Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar:

- Geschmacksstörung

Sollten Sie während der Injektion eines der folgenden Symptome bei sich beobachten:

- Beklemmungsgefühl in der Brust / Unwohlsein
- Benommenheit
- leichter Blutdruckabfall, der zu einem Schwindelgefühl beim Stehen führt
- Übelkeit

kann dies ein frühes Warnzeichen für eine schwere Überempfindlichkeit oder eine anaphylaktische Reaktion sein.

Wenn eine allergische oder anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt unverzüglich um Rat.**

Antikörper (Hemmkörper)

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen, um Sie auf Hemmkörperentwicklung zu untersuchen.

Während der klinischen Prüfung hat kein Patient relevante Antikörper gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht bei bestimmten dafür empfänglichen Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Substanzen, die in diesem Arzneimittel enthalten sind, z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist KOGENATE Bayer 3000 I.E. aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der auf dem Etikett angegebenen Aufbewahrungsfrist können Sie dieses Arzneimittel im Umkarton für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahren (nicht über 25°C). In diesem Fall verfällt dieses Arzneimittel am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Sie müssen das neue Verfalldatum auf dem Umkarton vermerken.

Die gebrauchsfertige Lösung **nicht** wieder kühl stellen. Die gebrauchsfertige Lösung muss innerhalb von 3 Stunden verwendet werden. Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum **nicht** mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht** verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung weist nach der Zubereitung Partikel oder eine Trübung auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was KOGENATE Bayer 3000 I.E. enthält

Pulver

Der **Wirkstoff** ist ein humaner, gentechnisch hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa). Die **sonstigen** Bestandteile sind Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80 und Saccharose (siehe auch Ende Abschnitt 2).

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke, sterilisiert.

Wie KOGENATE Bayer 3000 I.E. aussieht und Inhalt der Packung

Jede Packung KOGENATE Bayer 3000 I.E. enthält eine Durchstechflasche mit Trockensubstanz und eine Fertigspritze mit Lösungsmittel für Injektionszwecke. Die Trockensubstanz liegt in Form eines trockenen, weißen bis leicht gelblichen Pulvers oder Kuchens vor, teilweise kann es auch an den Glaswänden der Durchstechflasche haften. Nach vollständiger Zubereitung ist die Lösung klar. Medizinprodukte zur Zubereitung und Anwendung liegen jeder Packung KOGENATE Bayer 3000 I.E. bei.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 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 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

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. +370 5 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: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 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 21 528 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)1 635-56 30 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.