

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KOGENATE Bayer 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250/500/1000/2000/3000 IU ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa).

Ο ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA (rDNA) σε νεφρικά κύτταρα κρικητού πολύ νεαρής ηλικίας, που περιέχουν το γονίδιο ανθρώπινου παράγοντα VIII.

- Ένα mL KOGENATE Bayer 250 IU περιέχει περίπου 100 IU (250 IU / 2,5 mL) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL KOGENATE Bayer 500 IU περιέχει περίπου 200 IU (500 IU / 2,5 mL) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL KOGENATE Bayer 1000 IU περιέχει περίπου 400 IU (1000 IU / 2,5 mL) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL KOGENATE Bayer 2000 IU περιέχει περίπου 400 IU (2000 IU / 5 mL) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL KOGENATE Bayer 3000 IU περιέχει περίπου 600 IU (3000 IU / 5 mL) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.

Η δραστηριότητα (IU) προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας έλεγχο πήξης ενός σταδίου έναντι του προτύπου FDA Mega, το οποίο βαθμολογείται έναντι ενός προτύπου του ΠΟΥ σε International Units (IU).

Η ειδική δραστηριότητα του KOGENATE Bayer είναι περίπου 4000 IU/mg πρωτεΐνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (σύστημα Bio-Set).

Κόνις: ξηρή άσπρη έως ελαφρώς κίτρινη κόνις ή συμπύκνωμα.
Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ, ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία και προφύλαξη αιμορραγιών σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

Το προϊόν αυτό δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται στην περίπτωση της νόσου von Willebrand.

Αυτό το προϊόν ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να είναι υπό την επίβλεψη ιατρού, έμπειρου στη θεραπεία της αιμορροφιλίας.

Δοσολογία

Ο αριθμός των μονάδων του χορηγούμενου παράγοντα VIII εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), οι οποίες σχετίζονται με το ισχύον πρότυπο του ΠΟΥ για προϊόντα του παράγοντα VIII. Η δραστηριότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα εκφράζεται είτε ως ποσοστό (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) ή σε Διεθνείς Μονάδες (σε σχέση με το Διεθνές Πρότυπο για τον παράγοντα VIII στο πλάσμα).

Μία Διεθνής Μονάδα (IU) δραστηριότητας του παράγοντα VIII είναι ισοδύναμη με αυτή την ποσότητα του παράγοντα VIII σε 1 mL φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

Θεραπεία κατ' επίκληση

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δόσης του παράγοντα VIII βασίζεται στο εμπειρικό εύρημα ότι 1 Διεθνής Μονάδα (IU) παράγοντα VIII ανά kg βάρους σώματος αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII του πλάσματος κατά 1,5% έως 2,5% της φυσιολογικής δραστηριότητας. Η απαιτούμενη δόση προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τους παρακάτω τύπους:

- I. $\text{Απαιτούμενες IU} = \text{βάρους σώματος (kg)} \times \text{επιθυμητή αύξηση παράγοντα VIII (\% \text{ της φυσιολογικής τιμής})} \times 0,5$
- II. $\text{Αναμενόμενη αύξηση παράγοντα VIII (\% \text{ της φυσιολογικής τιμής})} = \frac{2 \times \text{χορηγηθείσες IU}}{\text{βάρους σώματος (kg)}}$

Η δόση, η συχνότητα και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή (βάρους σώματος, σοβαρότητα της διαταραχής της αιμοστατικής λειτουργίας, περιοχή και έκταση της αιμορραγίας, παρουσία αναστολέων, καθώς και το επιθυμητό επίπεδο του παράγοντα VIII).

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχει έναν οδηγό όσον αφορά στα ελάχιστα επίπεδα του παράγοντα VIII στο αίμα. Στην περίπτωση των αιμορραγικών επεισοδίων που αναφέρονται, η δραστηριότητα του παράγοντα VIII δε θα πρέπει να μειωθεί κάτω από το δεδομένο επίπεδο (εκφρασμένο ως % της φυσιολογικής τιμής) στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα:

Πίνακας 1: Οδηγός για δοσολογία σε αιμορραγικά επεισόδια και χειρουργική επέμβαση

Βαθμός αιμορραγίας/Τύπος χειρουργικής επέμβασης	Απαιτούμενο επίπεδο παράγοντα VIII (%) (IU/dl)	Συχνότητα δόσεων (ώρες)/ Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)
Αιμορραγία		
Πρώιμη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιμορραγία στο στόμα.	20 - 40	Επαναλάβετε κάθε 12 με 24 ώρες, τουλάχιστον επί 1 ημέρα, έως ότου το αιμορραγικό επεισόδιο, όπως προσδιορίζεται από τον πόνο, εξαλειφθεί ή επιτευχθεί επούλωση.
Πιο εκτεταμένη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιματώματα.	30 - 60	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 12 - 24 ώρες για 3 - 4 ημέρες ή περισσότερο έως ότου ο πόνος και η ανικανότητα εξαλειφθούν.
Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες (όπως ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγία λάρυγγα, σοβαρού βαθμού αιμορραγία στην κοιλιακή χώρα).	60 - 100	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 με 24 ώρες μέχρι να εξαλειφθεί ο κίνδυνος.
Χειρουργική επέμβαση		
Ήσσονος σημασίας συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής δοντιού.	30 - 60	Κάθε 24 ώρες, για τουλάχιστον μία ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί επούλωση.
Μείζονος σημασίας	80 - 100 (προ και μετα-χειρουργικά)	α) Με εγχύσεις εφόδου. Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8-24 ώρες μέχρι να επιτευχθεί επαρκής επούλωση της πληγής, κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία για τουλάχιστον 7 ακόμα ημέρες για να διατηρήσετε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII σε 30%-60% (IU/dl). β) Με συνεχή έγχυση. Αυξήστε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII προ της χειρουργικής επέμβασης με μια αρχική έγχυση εφόδου και αμέσως ακολουθήστε με μια συνεχή έγχυση (σε IU/kg/h) προσαρμόζοντας σύμφωνα με την ημερήσια κάθαρση και τα επιθυμητά επίπεδα του παράγοντα VIII του ασθενή, για τουλάχιστον 7 ημέρες.

Η ποσότητα που θα πρέπει να χορηγηθεί και η συχνότητα της χορήγησης θα πρέπει πάντα να προσαρμόζονται σύμφωνα με τη κλινική αποτελεσματικότητα στην κάθε περίπτωση. Κάτω από

ορισμένες συνθήκες μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που υπολογίσθηκαν, ειδικά στην περίπτωση της αρχικής δόσης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται κατάλληλος προσδιορισμός των επιπέδων του παράγοντα VIII, ώστε να υπάρχει καθοδήγηση για τη δόση που πρέπει να χορηγηθεί και για τη συχνότητα με την οποία πρέπει να επαναλαμβάνονται οι εγχύσεις. Ιδιαίτερα στην περίπτωση μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων, είναι απαραίτητη η ακριβής παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης μέσω της ανάλυσης πήξης (δραστικότητα παράγοντα VIII του πλάσματος). Διαφορετικοί ασθενείς μπορεί να ποικίλουν ως προς την ανταπόκρισή τους στον παράγοντα VIII, επιδεικνύοντας διαφορετικούς χρόνους ημίσειας ζωής και ανάκτησης.

Συνεχής έγχυση

Για τον υπολογισμό του αρχικού ρυθμού έγχυσης, η κάθαρση μπορεί να εξασφαλισθεί κάνοντας μια καμπύλη εξασθένησης πριν τη χειρουργική επέμβαση ή ξεκινώντας από μια μέση τιμή πληθυσμού (3,0-3,5ml/h/kg) και κατόπιν να προσαρμοστεί ανάλογα.

Ο ρυθμός έγχυσης (σε IU/kg/h) = κάθαρση (σε ml/h/kg) × επιθυμητό επίπεδο παράγοντα VIII (σε IU/ml).

Για συνεχή έγχυση, η κλινική και in vitro σταθερότητα έχει δείχθει χρησιμοποιώντας περιπατητικές αντλίες με δεξαμενή από PVC. Το KOGENATE Bayer περιέχει χαμηλό επίπεδο polysorbate-80 ως έκδοχο, το οποίο είναι γνωστό ότι αυξάνει το ρυθμό της εκχύλισης του di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) από υλικά πολυβινυλοχλωριδίου (PVC). Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη χορήγηση συνεχούς έγχυσης.

Προφύλαξη

Για μακροχρόνια προφύλαξη από αιμορραγία σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού αιμορροφιλία A, οι συνήθεις δόσεις είναι 20 έως 40 IU KOGENATE Bayer ανά kg βάρους σώματος σε διαστήματα των 2 έως 3 ημερών.

Σε μερικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητα μικρότερα διαστήματα δόσης ή υψηλότερες δόσεις.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του KOGENATE Bayer έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά όλων των ηλικιών. Δεδομένα ελήφθησαν από κλινικές μελέτες σε 61 παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών και από μη παρεμβατικές μελέτες σε παιδιά όλων των ηλικιών.

Ασθενείς με αναστολείς

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα VIII. Αν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα δεν επιτυγχάνονται ή αν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με μια κατάλληλη δόση, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για να προσδιορισθεί η παρουσία αναστολέα του παράγοντα VIII. Αν ο αναστολέας είναι παρών σε επίπεδα κατώτερα των 10 Bethesda Units (BU) ανά mL, η χορήγηση επιπρόσθετου ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης VIII μπορεί να εξουδετερώσει τον αναστολέα και να επιτρέψει συνεχιζόμενη κλινικά αποτελεσματική θεραπεία με KOGENATE Bayer. Εντούτοις, κατά την παρουσία αναστολέα, οι απαιτούμενες δόσεις είναι ποικίλες και πρέπει να ρυθμίζονται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την παρακολούθηση της δραστηριότητας του παράγοντα VIII του πλάσματος. Σε ασθενείς με τίτλους αναστολέα πάνω από 10 BU ή με υψηλή αναμνηστική ανταπόκριση, θα πρέπει να εξετασθεί η χρήση (ενεργοποιημένου) συμπυκνώματος συμπλέγματος προθρομβίνης (prothrombin complex concentrate - PCC) ή προϊόντων ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII (rFVIIa). Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να διευθύνονται από ιατρούς με εμπειρία στη φροντίδα ασθενών με αιμορροφιλία.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το KOGENATE Bayer θα πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για 2 έως 5 λεπτά. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό άνεσης του ασθενή (μέγιστος ρυθμός ένεσης: 2mL/min).

Συνεχής έγχυση

Το KOGENATE Bayer μπορεί να εγχυθεί σε συνεχή έγχυση. Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να υπολογισθεί με βάση την κάθαρση και το επιθυμητό επίπεδο του παράγοντα VIII.

Παράδειγμα: για έναν ασθενή 75kg με κάθαρση 3 mL/h/kg, ο αρχικός ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να είναι 3 IU/h/kg ώστε να επιτευχθεί επίπεδο παράγοντα VIII, 100%. Για τον υπολογισμό του mL/ώρα, πολλαπλασιάστε τον ρυθμό έγχυσης σε IU/h/kg με τα kg βάρους σώματος/συγκέντρωση του διαλύματος (IU/mL).

Πίνακας 2: Παράδειγμα για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης για συνεχή έγχυση μετά από αρχική εφάπαξ χορήγηση

	Επιθυμητά επίπεδα παράγοντα VIII στο πλάσμα	Ρυθμός έγχυσης IU/h/kg	Ρυθμός έγχυσης για ασθενή 75kg mL/h
Κάθαρση: 3 mL/h/kg			Συγκεντρώσεις του διαλύματος του παράγοντα VIII 100IU/mL 200IU/mL 400IU/mL
	100% (1 IU/mL)	3.0	2,25 1,125 0,56
	60% (0,6 IU/mL)	1,8	1,35 0,68 0,34
	40% (0,4 IU/mL)	1,2	0,9 0,45 0,225

Υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης μπορεί να απαιτούνται σε συνθήκες με επιταχυνόμενη κάθαρση κατά τη διάρκεια μείζονων αιμορραγιών ή εκτεταμένων ιστικών βλαβών κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων.

Μετά τις αρχικές 24 ώρες συνεχούς έγχυσης, η κάθαρση θα πρέπει να υπολογισθεί ξανά κάθε μέρα χρησιμοποιώντας την εξίσωση σταθεροποιημένης κατάστασης με το μετρημένο επίπεδο FVIII και το ρυθμό έγχυσης χρησιμοποιώντας την εξής εξίσωση: Κάθαρση= ρυθμός έγχυσης/πραγματικά επίπεδα παράγοντα VIII.

Κατά τη διάρκεια της συνεχούς έγχυσης, οι σάκοι έγχυσης πρέπει να αλλάζονται κάθε 24 ώρες.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6 και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

- Γνωστές αλλεργικές αντιδράσεις σε πρωτεΐνη ποντικού ή κρικήτου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου αλλεργίας είναι πιθανές με το KOGENATE Bayer. Το προϊόν περιέχει ίχνη πρωτεϊνών ποντικών και κρικήτων και ανθρώπινες πρωτεΐνες πέρα από τον παράγοντα VIII (βλ. παράγραφο 5.1).

Αν εμφανιστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να διακόψουν αμέσως τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα πρώιμα σημεία αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των κνιδωτικών εξανθημάτων, ναυτίας, γενικευμένης κνίδωσης, σφιξίματος στο στήθος, συριγμού, υπότασης και αναφυλαξίας.

Σε περίπτωση καταπληξίας θα πρέπει να εφαρμόζεται η τυπική ιατρική θεραπεία για καταπληξία.

Αναστολείς

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) έναντι του παράγοντα VIII, είναι μία γνωστή επιπλοκή στην αντιμετώπιση ασθενών με αιμορροφιλία Α. Αυτοί οι αναστολείς είναι συχνά ανοσοσφαιρίνες IgG που κατευθύνονται εναντίον της προπηκτικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII και που εκφράζονται ποσοτικά σε Μονάδες Bethesda (BU) ανά ml πλάσματος, με τη χρήση του τροποποιημένου προσδιορισμού. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, καθώς και την έκθεση στον παράγοντα VIII, όπου ο κίνδυνος είναι υψηλότερος μέσα στις 20 πρώτες ημέρες έκθεσης. Σπανίως, μπορεί να αναπτυχθούν αναστολείς μετά τις πρώτες 100 ημέρες έκθεσης.

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επανεμφάνισης αναστολέα (χαμηλός τίτλος) μετά από αλλαγή από ένα προϊόν παράγοντα VIII σε άλλο προϊόν, σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με περισσότερο από 100 ημέρες έκθεσης οι οποίοι έχουν προηγούμενο ιστορικό ανάπτυξης αναστολέα. Συνεπώς, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση όλων των ασθενών για εμφάνιση αναστολέων μετά από οποιαδήποτε αλλαγή προϊόντος.

Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αναστολέων θα εξαρτηθεί από τον τίτλο του αναστολέα, με τους αναστολείς χαμηλού τίτλου που εμφανίζονται παροδικά ή παραμένουν μόνιμα σε χαμηλούς τίτλους να συνιστούν χαμηλότερο κίνδυνο για ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση από τους αναστολείς υψηλού τίτλου.

Γενικά, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν παράγοντα πήξης VIII πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη αναστολέων με κατάλληλες κλινικές παρατηρήσεις και εργαστηριακές δοκιμασίες. Εάν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με χορήγηση της κατάλληλης δόσης, πρέπει να γίνει μία δοκιμασία ώστε να προσδιοριστεί εάν υπάρξει αναστολέας του παράγοντα VIII. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αναστολέα, η θεραπεία με παράγοντα VIII μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών θα πρέπει να καθοδηγείται από ιατρούς που διαθέτουν εμπειρία στην φροντίδα της αιμορροφιλίας και στους αναστολείς παράγοντα VIII.

Συνεχής έγχυση

Σε μία κλινική μελέτη σχετικά με την εφαρμογή συνεχούς έγχυσης σε χειρουργικές επεμβάσεις, η ηπατίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της έγχυσης, όπως και με κάθε άλλη μακράς διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση.

Περιεχόμενο νατρίου

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

Καρδιαγγειακά συμβάματα

Οι αιμορροφιλικοί ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή καρδιαγγειακές παθήσεις μπορεί να διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως και οι μη αιμορροφιλικοί ασθενείς όταν η πήξη έχει ομαλοποιηθεί μέσω της θεραπείας με FVIII.

Αύξηση των επιπέδων του FVIII μετά τη χορήγηση, ιδιαίτερα με συνυπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, μπορεί να θέσει τον ασθενή τουλάχιστον στον ίδιο κίνδυνο για απόφραξη αγγείου ή έμφραγμα του μυοκαρδίου όπως για τον μη αιμορροφιλικό πληθυσμό. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται για καρδιακούς παράγοντες κινδύνου.

Επιπλοκές σχετιζόμενες με καθετήρα

Εάν απαιτείται συσκευή κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, βακτηριαιμίας και θρόμβωσης στο σημείο του καθετήρα.

Καταγραφή

Συνιστάται έντονα, κάθε φορά που χορηγείται KOGENATE Bayer σε ασθενή, να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος προκειμένου να διατηρείται μια σύνδεση μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παρατιθέμενες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις εφαρμόζονται τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις του KOGENATE Bayer με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα με το KOGENATE Bayer.

Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Δεδομένης της σπάνιας εμφάνισης αιμορροφιλίας Α σε γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία όσον αφορά στη χρήση του KOGENATE Bayer κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Συνεπώς, το KOGENATE Bayer θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού μόνο όταν υπάρχει σαφής ένδειξη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα διαθέσιμα ως προς την επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το KOGENATE Bayer δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και νυγμού στο σημείο της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, κνιδωτικό εξάνθημα, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, σφίξιμο στο στήθος, μούδιασμα, έμετο, συριγμό) έχουν παρατηρηθεί με προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας). Συγκεκριμένα, ενδέχεται να εμφανιστούν συχνά οι αντιδράσεις που σχετίζονται με το δέρμα, ενώ η εξέλιξη σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας) θεωρείται σπάνια.

Μπορεί να εμφανιστεί ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με παράγοντα VIII, συμπεριλαμβανομένου του KOGENATE Bayer. . Εάν εμφανιστούν αυτού του τύπου οι αναστολές, η κατάσταση θα εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστάται η επαφή με ένα ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας που παρουσιάζεται παρακάτω είναι σύμφωνα με την ταξινόμηση ανά οργανικό σύστημα κατά MedDRA (κατηγορία/οργανικό σύστημα και επίπεδο προτιμώμενου όρου).

Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές: ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3: Συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες / μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναστολή του παράγοντα FVIII (PUPs)*		Αναστολή του παράγοντα FVIII (PTPs)*		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης		Πυρετική αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση (πυρεξία)	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που σχετίζονται με το δέρμα (κνησμός, κνίδωση, εξάνθημα)		Συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής αντίδρασης, ναντίας, παθολογικής αρτηριακής πίεσης και ζάλης)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος					Δυσγευσία

*Η συχνότητα βασίζεται σε μελέτες με όλα τα προϊόντα FVIII οι οποίες περιελάμβαναν ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α. PTPs = ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, PUPs = ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένονται να είναι όμοια με όλες τις ηλικιακές ομάδες εκτός όταν πρόκειται για το σχηματισμό αναστολέων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας με ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαιμορραγικά: παράγοντας πήξης αίματος VIII, κωδικός ATC: B02B D02

Μηχανισμός δράσης

Το σύμπλεγμα παράγοντα VIII/παράγοντα von Willerbrand (vWF) αποτελείται από δύο μόρια (παράγοντας VIII και παράγοντας vW) με διαφορετικές φυσιολογικές λειτουργίες. Όταν εγχέεται σε έναν αιμορροφιλικό ασθενή, ο παράγοντας VIII δεσμεύεται στον παράγοντα vW στη κυκλοφορία του ασθενή. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIII δρα ως συν-παράγοντας για τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX, επιταχύνοντας τη μετατροπή του παράγοντα X σε ενεργοποιημένο παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη μετατρέπει έπειτα το ινωδογόνο σε ινώδες και ένας θρόμβος μπορεί να δημιουργηθεί. Η αιμορροφιλία A είναι φυλοσύνδετη, κληρονομική δυσλειτουργία της πήξης του αίματος λόγω μειωμένων επιπέδων του παράγοντα VIII:C και έχει ως αποτέλεσμα την έντονη αιμορραγία στις αρθρώσεις, στους μύες ή στα εσωτερικά όργανα, είτε αυτόματα είτε ως αποτέλεσμα τραύματος από ατύχημα ή από χειρουργικούς χειρισμούς. Με τη θεραπεία αντικατάστασης τα επίπεδα πλάσματος του παράγοντα VIII αυξάνουν επιτρέποντας ως εκ τούτου μια προσωρινή διόρθωση της έλλειψης του παράγοντα και διόρθωση των αιμορραγικών τάσεων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο προσδιορισμός του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής (aPTT) αποτελεί κλασική *in vitro* μέθοδο προσδιορισμού της βιολογικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII. Ο aPTT είναι παρατεταμένος σε όλους τους αιμορροφιλικούς. Ο βαθμός και η διάρκεια επαναφοράς του aPTT σε φυσιολογικά επίπεδα που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση KOGENATE Bayer είναι παρόμοιος με αυτόν που επιτεύχθηκε με παράγοντα VIII, που προέρχεται από πλάσμα.

Συνέχης έγχυση

Έχει δειχθεί, σε μια κλινική μελέτη που διενεργήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με αιμορροφιλία A, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ότι το KOGENATE Bayer μπορεί να χρησιμοποιηθεί για συνεχείς εγχύσεις σε χειρουργικές επεμβάσεις (προ – κατά τη διάρκεια και μετά την εγχείρηση). Σε αυτή τη μελέτη, η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της έγχυσης, όπως και με οποιαδήποτε άλλη ενδοφλέβια έγχυση μακράς διάρκειας.

Υπερευαισθησία

Κατά τη διάρκεια μελετών, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κλινικά σημαντικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιχνών πρωτεΐνης ποντικού και πρωτεΐνης κρικήτου, που υπάρχουν στο παρασκεύασμα. Εντούτοις, η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στα συστατικά, π.χ. τα ίχνη πρωτεΐνης ποντικού και

κρικητού του παρασκευάσματος, υπάρχει σε ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επαγωγή ανοσολογικής ανοχής (ITI)

Δεδομένα σχετικά με την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής συγκεντρώθηκαν σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α που είχαν αναπτύξει αναστολές στον FVIII. Αναδρομική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σε 40 ασθενείς, ενώ 39 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε μια προοπτική μελέτη σχεδιασμένη από ανεξάρτητο ερευνητή. Τα δεδομένα δείχνουν ότι το KOGENATE Bayer έχει χρησιμοποιηθεί για την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής. Σε ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε ανοσολογική ανοχή, οι αιμορραγίες ήταν δυνατό να προληφθούν ή να ελεγχθούν με το KOGENATE Bayer ξανά, και οι ασθενείς μπόρεσαν να συνεχίσουν με την προφυλακτική θεραπεία ως θεραπεία συντήρησης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ανάλυση όλων των καταγεγραμμένων *in-vivo* ανακτήσεων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν επέδειξε μια μέση αύξηση κατά 2% ανά IU/kg βάρους σώματος για το KOGENATE Bayer. Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο με τις αναφερθείσες τιμές για τον παράγοντα VIII, που προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα.

Κατανομή και αποβολή

Μετά τη χορήγηση KOGENATE Bayer, η μέγιστη δραστηριότητα του παράγοντα VIII μειώθηκε με διαφανή εκθετική ελάττωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 15 ώρες. Αυτό είναι παρόμοιο με το προερχόμενο από πλάσμα παράγοντα VIII, ο οποίος έχει μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 13 ώρες. Πρόσθετες φαρμακοκινητικές παράμετροι για το KOGENATE Bayer στην ένεση εφόδου είναι: μέσος χρόνος παραμονής [MRT(0 - 48)] περίπου 22 ώρες και κάθαρση περίπου 160 mL/h. Η μέση τιμή κάθαρσης για 14 ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις με συνεχή έγχυση είναι 188 mL/h, που αντιστοιχεί σε 3,0 mL/h/kg (εύρος 1,6-4,6 mL/h/kg).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ακόμη και δόσεις αρκετές φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη κλινική δόση (σε συνάρτηση με το βάρος του σώματος) δεν προκάλεσαν κανένα οξύ ή υποξύ τοξικό φαινόμενο για το KOGENATE Bayer σε πειραματόζωα (ποντίκι, αρουραίο, κουνέλι και σκύλο).

Ειδικές μελέτες επανειλημμένης χορήγησης, όπως μελέτες τοξικότητας αναπαραγωγής, χρόνιας τοξικότητας και καρκινογένεσης, δεν έχουν διεξαχθεί με το octocog alfa εξαιτίας της ανοσοαντίδρασης σε ετερόλογες πρωτεΐνες σε όλα τα μη - ανθρώπινα είδη θηλαστικών.

Δε διεγερθήκαν μελέτες για μεταλλαξιογόνο δυνατότητα του KOGENATE Bayer, μιας και καμία μεταλλαξιογόνο δυνατότητα δεν ανιχνεύθηκε για το προγενέστερο προϊόν του KOGENATE Bayer *in-vitro* ή *in vivo*.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Glycine
Sodium chloride
Calcium chloride
Histidine
Polysorbate 80
Sucrose

Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Μόνο το παρεχόμενο πακέτο για χορήγηση μπορεί να χρησιμοποιείται για ανασύσταση και ένεση (φιαλίδιο και ένα σύστημα Bio-Set, που περιέχει κόνι, προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει διαλύτη και συσκευή φλεβοκέντησης), γιατί μπορεί να υπάρξει αποτυχία της θεραπείας ως συνέπεια προσρόφησης του ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII στις εσωτερικές επιφάνειες κάποιου εξοπλισμού έγχυσης.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

Μετά την ανασύσταση, από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιείται αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Εν τούτοις, κατά τη διάρκεια μελετών *in vitro*, η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει δειχθεί για 24 ώρες στους 30 °C σε σάκους PVC για συνεχή έγχυση. Μετά την ανασύσταση, η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 3 ώρες σε *in vitro* μελέτες.

Μην ψύχετε μετά την ανασύσταση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε το προϊόν. Φυλάσσετε το φιαλίδιο και την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εντός της συνολικής διάρκειας ζωής 30 μηνών, το προϊόν, όταν διατηρείται στο εξωτερικό κουτί του, μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (έως 25 °C) για περιορισμένο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας αυτής της δωδεκάμηνης περιόδου ή της ημερομηνίας λήξης στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση

Κάθε συσκευασία KOGENATE Bayer περιλαμβάνει:

- ένα φιαλίδιο και ένα σύστημα Bio-Set, που περιέχει κόνη (διαυγές γυάλινο τύπου I φιαλίδιο 10 ml με πόμα από μίγμα αλογονοβουτυλιωμένου ελαστικού (χωρίς latex) χρώματος γκρι, καθώς και μια συσκευή μετάγγισης με προστατευτικό καπάκι [Bio-Set])
- μια προγεμισμένη σύριγγα με 2,5 mL διαλύτη για το 250 IU, το 500 IU και το 1000 IU) ή 5 mL (για το 2000 IU και το 3000 IU) (διαυγής κύλινδρος από γυαλί τύπου I με πόμα από μίγμα χλωροβουτυλιωμένου ελαστικού (χωρίς latex) χρώματος γκρι)
- ένα ραβδοειδές έμβολο σύριγγας
- 1 συσκευή φλεβοκέντησης
- δύο τολύπια αλκοόλης για εφάπαξ χρήση
- δύο ξηρά τολύπια
- δύο έμπλαστρα

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Λεπτομερείς οδηγίες για τη παρασκευή και χορήγηση περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης που παρέχεται με το KOGENATE Bayer.

Το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

Η κόνις KOGENATE Bayer θα πρέπει να ανασυσταθεί μόνο με τον παρεχόμενο διαλύτη (2,5 ml ενέσιμου ύδατος για το 250 IU, το 500 IU και το 1000 IU) ή 5 mL ενέσιμου διαλύματος (για το 2000 IU και το 3000 IU) στην προγεμισμένη σύριγγα και το ενσωματωμένο σύστημα μετάγγισης (Bio-Set). Για έγχυση, το προϊόν πρέπει να προετοιμάζεται υπό άσηπτες συνθήκες. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε. Περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο, έως ότου διαλυθεί όλη η κόνις. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα είναι διαυγές. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε το KOGENATE Bayer αν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολερότητα.

Μετά την ανασύσταση το διάλυμα αναρροφάται στη σύριγγα. Το KOGENATE Bayer πρέπει να ανασυσταθεί και να χορηγηθεί με τα παρεχόμενα τμήματα της κάθε συσκευασίας.

Το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να διηθείται πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. Η διήθηση μπορεί να επιτευχθεί ακολουθώντας τα βήματα ανασύστασης ή/και χορήγησης όπως περιγράφονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης που παρέχεται με το KOGENATE Bayer. Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείται το σετ φλεβοκέντησης που παρέχεται με το προϊόν για τη χορήγηση, καθώς περιέχει ενσωματωμένο φίλτρο. Σε καταστάσεις όπου το παρεχόμενο σετ φλεβοκέντησης δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί (π.χ. κατά την έγχυση μέσα σε μια περιφερική ή κεντρική γραμμή), πρέπει να χρησιμοποιείται ένα ξεχωριστό φίλτρο συμβατό με το KOGENATE Bayer. Αυτού του τύπου συμβατά φίλτρα είναι με προσαρμογέα luer με περίβλημα από πολυακρυλικό και με ενσωματωμένο στοιχείο φίλτρου από πλέγμα πολυαμιδίου με οπές μεγέθους 5 – 20 μικρόμετρων.

Το σετ φλεβοκέντησης που παρέχεται με το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την λήψη αίματος διότι περιέχει ένα ενσωματωμένο φίλτρο εντός της γραμμής. Όταν πρέπει να ληφθεί αίμα πριν από μια έγχυση, χρησιμοποιήστε ένα σετ φλεβοκέντησης χωρίς φίλτρο, και στη συνέχεια εγχύστε KOGENATE Bayer μέσω ενός φίλτρου ένεσης. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το KOGENATE Bayer και τα συμβατά μεμονωμένα φίλτρα, επικοινωνήστε με την Bayer AG.

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/143/004 - KOGENATE Bayer 250 IU
EU/1/00/143/005 - KOGENATE Bayer 500 IU
EU/1/00/143/006 - KOGENATE Bayer 1000 IU
EU/1/00/143/010 - KOGENATE Bayer 2000 IU
EU/1/00/143/012 - KOGENATE Bayer 3000 IU

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Αύγουστου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Αύγουστου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KOGENATE Bayer 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250/500/1000/2000/3000 IU ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa).

Ο ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA (rDNA) σε νεφρικά κύτταρα κριкетού πολύ νεαρής ηλικίας, που περιέχουν το γονίδιο ανθρώπινου παράγοντα VIII.

- Ένα mL KOGENATE Bayer 250 IU περιέχει περίπου 100 IU (250 IU / 2,5 mL) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL KOGENATE Bayer 500 IU περιέχει περίπου 200 IU (500 IU / 2,5 mL) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL KOGENATE Bayer 1000 IU περιέχει περίπου 400 IU (1000 IU / 2,5 mL) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL KOGENATE Bayer 2000 IU περιέχει περίπου 400 IU (2000 IU / 5 mL) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL KOGENATE Bayer 3000 IU περιέχει περίπου 600 IU (3000 IU / 5 mL) ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.

Η δραστηριότητα (IU) προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας έλεγχο πήξης ενός σταδίου έναντι του προτύπου FDA Mega, το οποίο βαθμολογείται έναντι ενός προτύπου του ΠΟΥ σε International Units (IU).

Η ειδική δραστηριότητα του KOGENATE Bayer είναι περίπου 4000 IU/mg πρωτεΐνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (προσαρμογέας φιαλιδίου).

Κόνις: ξηρή άσπρη έως ελαφρώς κίτρινη κόνις ή συμπύκνωμα.
Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ, ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία και προφύλαξη αιμορραγιών σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

Το προϊόν αυτό δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται στην περίπτωση της νόσου von Willebrand.

Αυτό το προϊόν ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να είναι υπό την επίβλεψη ιατρού, έμπειρου στη θεραπεία της αιμορροφιλίας.

Δοσολογία

Ο αριθμός των μονάδων του χορηγούμενου παράγοντα VIII εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), οι οποίες σχετίζονται με το ισχύον πρότυπο του ΠΟΥ για προϊόντα του παράγοντα VIII. Η δραστηριότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα εκφράζεται είτε ως ποσοστό (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) ή σε Διεθνείς Μονάδες (σε σχέση με το Διεθνές Πρότυπο για τον παράγοντα VIII στο πλάσμα).

Μία Διεθνής Μονάδα (IU) δραστηριότητας του παράγοντα VIII είναι ισοδύναμη με αυτήν τη ποσότητα του παράγοντα VIII σε 1 mL φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

Θεραπεία κατ' επίκληση

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δόσης του παράγοντα VIII βασίζεται στο εμπειρικό εύρημα ότι 1 Διεθνής Μονάδα (IU) παράγοντα VIII ανά kg βάρους σώματος αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII του πλάσματος κατά 1,5% έως 2,5% της φυσιολογικής δραστηριότητας. Η απαιτούμενη δόση προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τους παρακάτω τύπους:

I. $\text{Απαιτούμενες IU} = \text{βάρους σώματος (kg)} \times \text{επιθυμητή αύξηση παράγοντα VIII (\% \text{ της φυσιολογικής τιμής})} \times 0,5$

II. $\text{Αναμενόμενη αύξηση παράγοντα VIII (\% \text{ της φυσιολογικής τιμής})} = \frac{2 \times \text{χορηγηθείσες IU}}{\text{βάρους σώματος (kg)}}$

Η δόση, η συχνότητα και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενή (βάρους σώματος, σοβαρότητα της διαταραχής της αιμοστατικής λειτουργίας, περιοχή και έκταση της αιμορραγίας, παρουσία αναστολέων, καθώς και το επιθυμητό επίπεδο του παράγοντα VIII).

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχει έναν οδηγό όσον αφορά στα ελάχιστα επίπεδα του παράγοντα VIII στο αίμα. Στην περίπτωση των αιμορραγικών επεισοδίων που αναφέρονται, η δραστηριότητα του παράγοντα VIII δε θα πρέπει να μειωθεί κάτω από το δεδομένο επίπεδο (εκφρασμένο ως % της φυσιολογικής τιμής) στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα:

Πίνακας 1: Οδηγός για δοσολογία σε αιμορραγικά επεισόδια και χειρουργική επέμβαση

Βαθμός αιμορραγίας/Τύπος χειρουργικής επέμβασης	Απαιτούμενο επίπεδο παράγοντα VIII (%) (IU/dl)	Συχνότητα δόσεων (ώρες)/ Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)
Αιμορραγία		
Πρώιμη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιμορραγία στο στόμα.	20 - 40	Επαναλάβετε κάθε 12 με 24 ώρες, τουλάχιστον επί 1 ημέρα, έως ότου το αιμορραγικό επεισόδιο, όπως προσδιορίζεται από τον πόνο, εξαλειφθεί ή επιτευχθεί επούλωση.
Πιο εκτεταμένη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιματώματα.	30 - 60	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 12 - 24 ώρες για 3 - 4 ημέρες ή περισσότερο έως ότου ο πόνος και η ανικανότητα εξαλειφθούν.
Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες (όπως ενδοκρανιακή αιμορραγία, αιμορραγία λάρυγγα, σοβαρού βαθμού αιμορραγία στην κοιλιακή χώρα).	60 - 100	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 με 24 ώρες μέχρι να εξαλειφθεί ο κίνδυνος.
Χειρουργική επέμβαση		
Ήσσονος σημασίας συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής δοντιού.	30 - 60	Κάθε 24 ώρες, για τουλάχιστον μία ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί επούλωση.
Μείζονος σημασίας	80 - 100 (προ και μετα-χειρουργικά)	α) Με εγχύσεις εφόδου. Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8-24 ώρες μέχρι να επιτευχθεί επαρκής επούλωση της πληγής, κατόπιν συνεχίστε τη θεραπεία για τουλάχιστον 7 ακόμα ημέρες για να διατηρήσετε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII σε 30%-60% (IU/dl). β) Με συνεχή έγχυση. Αυξήστε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII προ της χειρουργικής επέμβασης με μια αρχική έγχυση εφόδου και αμέσως ακολουθήστε με μια συνεχή έγχυση (σε IU/kg/h) προσαρμόζοντας σύμφωνα με την ημερήσια κάθαρση και τα επιθυμητά επίπεδα του παράγοντα VIII του ασθενή, για τουλάχιστον 7 ημέρες.

Η ποσότητα που θα πρέπει να χορηγηθεί και η συχνότητα της χορήγησης θα πρέπει πάντα να προσαρμόζονται σύμφωνα με τη κλινική αποτελεσματικότητα στην κάθε περίπτωση. Κάτω από

ορισμένες συνθήκες μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που υπολογίσθηκαν, ειδικά στην περίπτωση της αρχικής δόσης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται κατάλληλος προσδιορισμός των επιπέδων του παράγοντα VIII, ώστε να υπάρχει καθοδήγηση για τη δόση που πρέπει να χορηγηθεί και για τη συχνότητα με την οποία πρέπει να επαναλαμβάνονται οι εγχύσεις. Ιδιαίτερα στην περίπτωση μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων, είναι απαραίτητη η ακριβής παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης μέσω της ανάλυσης πήξης (δραστητικότητα παράγοντα VIII του πλάσματος). Διαφορετικοί ασθενείς μπορεί να ποικίλουν ως προς την ανταπόκρισή τους στον παράγοντα VIII, επιδεικνύοντας διαφορετικούς χρόνους ημίσειας ζωής και ανάκτησης.

Συνεχής έγχυση

Για τον υπολογισμό του αρχικού ρυθμού έγχυσης, η κάθαρση μπορεί να εξασφαλισθεί κάνοντας μια καμπύλη εξασθένησης πριν τη χειρουργική επέμβαση ή ξεκινώντας από μια μέση τιμή πληθυσμού (3,0-3,5 mL/h/kg) και κατόπιν να προσαρμοστεί ανάλογα.

Ο ρυθμός έγχυσης (σε IU/kg/h) = κάθαρση (σε mL/h/kg) × επιθυμητό επίπεδο παράγοντα VIII (σε IU/mL).

Για συνεχή έγχυση, η κλινική και in vitro σταθερότητα έχει δείχθει χρησιμοποιώντας περιπατητικές αντλίες με δεξαμενή από PVC. Το KOGENATE Bayer περιέχει χαμηλό επίπεδο polysorbate-80 ως έκδοχο, το οποίο είναι γνωστό ότι αυξάνει το ρυθμό της εκχύλισης του di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) από υλικά πολυβινυλοχλωριδίου (PVC). Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη χορήγηση συνεχούς έγχυσης.

Προφύλαξη

Για μακροχρόνια προφύλαξη από αιμορραγία σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού αιμορροφιλία A, οι συνήθεις δόσεις είναι 20 έως 40 IU KOGENATE Bayer ανά kg βάρους σώματος σε διαστήματα των 2 έως 3 ημερών.

Σε μερικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητα μικρότερα διαστήματα δόσης ή υψηλότερες δόσεις.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του KOGENATE Bayer έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά όλων των ηλικιών. Δεδομένα ελήφθησαν από κλινικές μελέτες σε 61 παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών και από μη παρεμβατικές μελέτες σε παιδιά όλων των ηλικιών.

Ασθενείς με αναστολείς

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα VIII. Αν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα δεν επιτυγχάνονται ή αν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με μια κατάλληλη δόση, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για να προσδιορισθεί η παρουσία αναστολέα του παράγοντα VIII. Αν ο αναστολέας είναι παρών σε επίπεδα κατώτερα των 10 Bethesda Units (BU) ανά mL, η χορήγηση επιπρόσθετου ανασυνδυασμένου παράγοντα πήξης VIII μπορεί να εξουδετερώσει τον αναστολέα και να επιτρέψει συνεχιζόμενη κλινικά αποτελεσματική θεραπεία με KOGENATE Bayer. Εντούτοις, κατά την παρουσία αναστολέα, οι απαιτούμενες δόσεις είναι ποικίλες και πρέπει να ρυθμίζονται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την παρακολούθηση της δραστηριότητας του παράγοντα VIII του πλάσματος. Σε ασθενείς με τίτλους αναστολέα πάνω από 10 BU ή με υψηλή αναμνηστική ανταπόκριση, θα πρέπει να εξετασθεί η χρήση (ενεργοποιημένου) συμπυκνώματος συμπλέγματος προθρομβίνης (prothrombin complex concentrate - PCC) ή προϊόντων ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII (rFVIIa). Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να διευθύνονται από ιατρούς με εμπειρία στη φροντίδα ασθενών με αιμορροφιλία.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το KOGENATE Bayer θα πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για 2 έως 5 λεπτά. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό άνεσης του ασθενή (μέγιστος ρυθμός ένεσης: 2mL/min).

Συνεχής έγχυση

Το KOGENATE Bayer μπορεί να εγχυθεί σε συνεχή έγχυση. Ο ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να υπολογισθεί με βάση την κάθαρση και το επιθυμητό επίπεδο του παράγοντα VIII.

Παράδειγμα: για έναν ασθενή 75kg με κάθαρση 3mL/h/kg, ο αρχικός ρυθμός έγχυσης θα πρέπει να είναι 3 IU/h/kg ώστε να επιτευχθεί επίπεδο παράγοντα VIII, 100%. Για τον υπολογισμό του mL/ώρα, πολλαπλασιάστε τον ρυθμό έγχυσης σε IU/h/kg με τα kg βάρους σώματος/συγκέντρωση του διαλύματος (IU/mL).

Πίνακας 2: Παράδειγμα για τον υπολογισμό του ρυθμού έγχυσης για συνεχή έγχυση μετά από αρχική εφάπαξ χορήγηση

	Επιθυμητά επίπεδα παράγοντα VIII στο πλάσμα	Ρυθμός έγχυσης IU/h/kg	Ρυθμός έγχυσης για ασθενή 75kg mL/h
Κάθαρση: 3 mL/h/kg			Συγκεντρώσεις του διαλύματος του παράγοντα VIII 100IU/mL 200IU/mL 400IU/mL
	100% (1 IU/mL)	3,0	2,25 1,125 0,56
	60% (0,6 IU/mL)	1,8	1,35 0,68 0,34
	40% (0,4 IU/mL)	1,2	0,9 0,45 0,225

Υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης μπορεί να απαιτούνται σε συνθήκες με επιταχυνόμενη κάθαρση κατά τη διάρκεια μείζονων αιμορραγιών ή εκτεταμένων ιστικών βλαβών κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων.

Μετά τις αρχικές 24 ώρες συνεχούς έγχυσης, η κάθαρση θα πρέπει να υπολογισθεί ξανά κάθε μέρα χρησιμοποιώντας την εξίσωση σταθεροποιημένης κατάστασης με το μετρημένο επίπεδο FVIII και το ρυθμό έγχυσης χρησιμοποιώντας την εξής εξίσωση: Κάθαρση= ρυθμός έγχυσης/πραγματικά επίπεδα παράγοντα VIII.

Κατά τη διάρκεια της συνεχούς έγχυσης, οι σάκοι έγχυσης πρέπει να αλλάζονται κάθε 24 ώρες.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6 και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γνωστές αλλεργικές αντιδράσεις σε πρωτεΐνη ποντικού ή κρινητού.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου αλλεργίας είναι πιθανές με το KOGENATE Bayer. Το προϊόν περιέχει ίχνη πρωτεϊνών ποντικών και κρινητών και ανθρώπινες πρωτεΐνες πέρα από τον παράγοντα VIII (βλ. παράγραφο 5.1).

Αν εμφανιστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να διακόψουν αμέσως τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα πρώιμα σημεία αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των κνιδωτικών εξανθημάτων, ναυτίας, γενικευμένης κνίδωσης, σφιξίματος στο στήθος, συριγμού, υπότασης και αναφυλαξίας.

Σε περίπτωση καταπληξίας θα πρέπει να εφαρμόζεται η τυπική ιατρική θεραπεία για καταπληξία.

Αναστολείς

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) έναντι του παράγοντα VIII, είναι μια γνωστή επιπλοκή στην αντιμετώπιση ασθενών με αιμορροφιλία Α. Αυτοί οι αναστολείς είναι συνήθως ανοσοσφαιρίνες IgG που κατευθύνονται εναντίον της προπηκτικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII και που εκφράζονται ποσοτικά σε Μονάδες Bethesda (BU) ανά ml πλάσματος, με τη χρήση του τροποποιημένου προσδιορισμού. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, καθώς και την έκθεση στον παράγοντα VIII, όπου ο κίνδυνος αυτός είναι υψηλότερος μέσα στις 20 πρώτες ημέρες έκθεσης. Σπανίως, μπορεί να αναπτυχθούν αναστολείς μετά τις πρώτες 100 ημέρες έκθεσης.

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επανεμφάνισης αναστολέα (χαμηλός τίτλος) μετά από αλλαγή από ένα προϊόν παράγοντα VIII σε άλλο προϊόν, σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με περισσότερο από 100 ημέρες έκθεσης οι οποίοι έχουν προηγούμενο ιστορικό ανάπτυξης αναστολέα. Συνεπώς, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση όλων των ασθενών για εμφάνιση αναστολέων μετά από οποιαδήποτε αλλαγή προϊόντος.

Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αναστολέων θα εξαρτηθεί από τον τίτλο του αναστολέα, με τους αναστολείς χαμηλού τίτλου που εμφανίζονται παροδικά ή παραμένουν μόνιμα σε χαμηλούς τίτλους να συνιστούν χαμηλότερο κίνδυνο για ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση από τους αναστολείς υψηλού τίτλου.

Γενικά, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν παράγοντα πήξης VIII πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη αναστολέων με κατάλληλες κλινικές παρατηρήσεις και εργαστηριακές δοκιμασίες.

Εάν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με χορήγηση της κατάλληλης δόσης, πρέπει να γίνει μία δοκιμασία ώστε να προσδιορισθεί εάν υπάρχει ένας αναστολέας του παράγοντα VIII. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αναστολέα, η θεραπεία με παράγοντα VIII μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών θα πρέπει να καθοδηγείται από ιατρούς που διαθέτουν εμπειρία στην φροντίδα της αιμορροφιλίας και σε αναστολείς παράγοντα VIII.

Συνεχής έγχυση

Σε μία κλινική μελέτη σχετικά με την εφαρμογή συνεχούς έγχυσης σε χειρουργικές επεμβάσεις, η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της έγχυσης, όπως και με κάθε άλλη μακράς διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση.

Περιεχόμενο νατρίου

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

Καρδιαγγειακά συμβάματα

Οι αιμορροφιλικοί ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή καρδιαγγειακές παθήσεις μπορεί να διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως και οι μη αιμορροφιλικοί ασθενείς όταν η πήξη έχει ομαλοποιηθεί μέσω της θεραπείας με FVIII.

Αύξηση των επιπέδων του FVIII μετά τη χορήγηση, ιδιαίτερα με συνυπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, μπορεί να θέσει τον ασθενή τουλάχιστον στον ίδιο κίνδυνο για απόφραξη αγγείου ή έμφραγμα του μυοκαρδίου όπως για τον μη αιμορροφιλικό πληθυσμό. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται για καρδιακούς παράγοντες κινδύνου.

Επιπλοκές σχετιζόμενες με καθετήρα

Εάν απαιτείται συσκευή κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, βακτηριαιμίας και θρόμβωσης στο σημείο του καθετήρα.

Καταγραφή

Συνιστάται έντονα, κάθε φορά που χορηγείται KOGENATE Bayer σε ασθενή, να καταγράφεται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος προκειμένου να διατηρείται μια σύνδεση μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του φαρμακευτικού προϊόντος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παρατιθέμενες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις εφαρμόζονται τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις του KOGENATE Bayer με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα με το KOGENATE Bayer.

Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Δεδομένης της σπάνιας εμφάνισης αιμορροφιλίας A σε γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία όσον αφορά στη χρήση του KOGENATE Bayer κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Συνεπώς, το KOGENATE Bayer θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού μόνο όταν υπάρχει σαφής ένδειξη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα διαθέσιμα ως προς την επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το KOGENATE Bayer δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και νυγμού στο σημείο της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, κνιδωτικό εξάνθημα, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, σφίξιμο στο στήθος,

μούδιασμα, έμετο, συριγμό) έχουν παρατηρηθεί με προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας). Συγκεκριμένα, ενδέχεται να εμφανιστούν συχνά οι αντιδράσεις που σχετίζονται με το δέρμα, ενώ η εξέλιξη σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας) θεωρείται σπάνια.

Μπορεί να εμφανιστεί ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με παράγοντα VIII, συμπεριλαμβανομένου του KOGENATE Bayer.. Εάν εμφανιστούν αυτού του τύπου οι αναστολές, η κατάσταση θα εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστάται η επαφή με ένα ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας που παρουσιάζεται παρακάτω είναι σύμφωνα με την ταξινόμηση ανά οργανικό σύστημα κατά MedDRA (κατηγορία/οργανικό σύστημα και επίπεδο προτιμώμενου όρου).

Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Πίνακας 3: Συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Συχνότητα				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες / μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναστολή του παράγοντα FVIII (PUPs)*		Αναστολή του παράγοντα FVIII (PTPs)*		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αντίδραση στο σημείο της έγχυσης		Πυρετική αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση (πυρεξία)	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που σχετίζονται με το δέρμα (κνησμός, κνίδωση, εξάνθημα)		Συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής αντίδρασης, ναυτίας, παθολογικής αρτηριακής πίεσης και ζάλης)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος					Δυσγευσία

*Η συχνότητα βασίζεται σε μελέτες με όλα τα προϊόντα που περιέχουν FVIII οι οποίες περιελάμβαναν ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α. PTPs = ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, PUPs = ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένονται να είναι όμοια με όλες τις ηλικιακές ομάδες εκτός όταν πρόκειται για το σχηματισμό αναστολέων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας με ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαιμορραγικά: παράγοντας πήξης αίματος VIII, κωδικός ATC: B02B D02

Μηχανισμός δράσης

Το σύμπλεγμα παράγοντα VIII/παράγοντα von Willerbrand (vWF) αποτελείται από δύο μόρια (παράγοντας VIII και παράγοντας vW) με διαφορετικές φυσιολογικές λειτουργίες. Όταν εγχέεται σε έναν αιμορροφιλικό ασθενή, ο παράγοντας VIII δεσμεύεται στον παράγοντα vW στη κυκλοφορία του ασθενή. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIII δρα ως συν-παράγοντας για τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX, επιταχύνοντας τη μετατροπή του παράγοντα X σε ενεργοποιημένο παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη μετατρέπει έπειτα το ινωδογόνο σε ινώδες και ένας θρόμβος μπορεί να δημιουργηθεί. Η αιμορροφιλία A είναι φυλοσύνδετη, κληρονομική δυσλειτουργία της πήξης του αίματος λόγω μειωμένων επιπέδων του παράγοντα VIII:C και έχει ως αποτέλεσμα την έντονη αιμορραγία στις αρθρώσεις, στους μύες ή στα εσωτερικά όργανα, είτε αυτόματα είτε ως αποτέλεσμα τραύματος από ατύχημα ή από χειρουργικούς χειρισμούς. Με τη θεραπεία αντικατάστασης τα επίπεδα πλάσματος του παράγοντα VIII αυξάνουν επιτρέποντας ως εκ τούτου μια προσωρινή διόρθωση της έλλειψης του παράγοντα και διόρθωση των αιμορραγικών τάσεων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο προσδιορισμός του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) αποτελεί κλασική *in vitro* μέθοδο προσδιορισμού της βιολογικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII. Ο aPTT είναι παρατεταμένος σε όλους τους αιμορροφιλικούς. Ο βαθμός και η διάρκεια επαναφοράς του aPTT σε φυσιολογικά επίπεδα που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση KOGENATE Bayer είναι παρόμοιος με αυτόν που επιτεύχθηκε με παράγοντα VIII, που προέρχεται από πλάσμα.

Συνεχής έγχυση

Έχειδειχθεί, σε μια κλινική μελέτη που διενεργήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με αιμορροφιλία A, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ότι το KOGENATE Bayer μπορεί να χρησιμοποιηθεί για συνεχείς εγχύσεις σε χειρουργικές επεμβάσεις (προ – κατά τη διάρκεια και μετά την εγχείρηση). Σε αυτή τη μελέτη, η ηπαρίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη θρομβοφλεβίτιδας στο σημείο της έγχυσης, όπως και με οποιαδήποτε άλλη ενδοφλέβια έγχυση μακράς διάρκειας.

Υπερευαισθησία

Κατά τη διάρκεια μελετών, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κλινικά σημαντικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιχθάν πρωτεΐνης ποντικού και πρωτεΐνης κρικητού, που υπάρχουν στο παρασκεύασμα. Εντούτοις, η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στα συστατικά, π.χ. τα ίχνη πρωτεΐνης ποντικού και κρικητού του παρασκευάσματος, υπάρχει σε ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση (βλ. παράγραφους 4.3 και 4.4).

Επαγωγή ανοσολογικής ανοχής (ITI)

Δεδομένα σχετικά με την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής συγκεντρώθηκαν σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α που είχαν αναπτύξει αναστολές στον FVIII. Αναδρομική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σε 40 ασθενείς, ενώ 39 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε μια προοπτική κλινική μελέτη σχεδιασμένη από ανεξάρτητο ερευνητή. Τα δεδομένα δείχνουν ότι το KOGENATE Bayer έχει χρησιμοποιηθεί για την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής. Σε ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε ανοσολογική ανοχή, οι αιμορραγίες ήταν δυνατό να προληφθούν ή να ελεγχθούν με το KOGENATE Bayer ξανά, και οι ασθενείς μπόρεσαν να συνεχίσουν με την προφυλακτική θεραπεία ως θεραπεία συντήρησης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ανάλυση όλων των καταγεγραμμένων *in-vivo* ανακτήσεων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν επέδειξε μια μέση αύξηση κατά 2% ανά IU/kg βάρους σώματος για το KOGENATE Bayer. Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο με τις αναφερθείσες τιμές για τον παράγοντα VIII, που προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα.

Κατανομή και αποβολή

Μετά τη χορήγηση KOGENATE Bayer, η μέγιστη δραστηριότητα του παράγοντα VIII μειώθηκε με διφασική εκθετική ελάττωση με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 15 ώρες. Αυτό είναι παρόμοιο με το προερχόμενο από πλάσμα παράγοντα VIII, ο οποίος έχει μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 13 ώρες. Πρόσθετες φαρμακοκινητικές παράμετροι για το KOGENATE Bayer στην ένεση εφόδου είναι: μέσος χρόνος παραμονής [MRT(0-48)] περίπου 22 ώρες και κάθαρση περίπου 160 mL/h. Η μέση τιμή κάθαρσης για 14 ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις με συνεχή έγχυση είναι 188 mL/h, που αντιστοιχεί σε 3,0 mL/h/kg (εύρος 1,6-4,6 mL/h/kg).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ακόμη και δόσεις αρκετές φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη κλινική δόση (σε συνάρτηση με το βάρος του σώματος) δεν προκάλεσαν κανένα οξύ ή υποξύ τοξικό φαινόμενο για το KOGENATE Bayer σε πειραματόζωα (ποντίκι, αρουραίο, κουνέλι και σκύλο).

Ειδικές μελέτες επανειλημμένης χορήγησης, όπως μελέτες τοξικότητας αναπαραγωγής, χρόνιας τοξικότητας και καρκινογένεσης, δεν έχουν διεξαχθεί με το octocog alfa εξαιτίας της ανοσοαντίδρασης σε ετερόλογες πρωτεΐνες σε όλα τα μη - ανθρώπινα είδη θηλαστικών.

Δε διενεργήθηκαν μελέτες για μεταλλαξιογόνο δυνατότητα του KOGENATE Bayer, μιας και καμία μεταλλαξιογόνος δυνατότητα δεν ανιχνεύθηκε για το προγενέστερο προϊόν του KOGENATE Bayer *in-vitro* ή *in vivo*.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Glycine
Sodium chloride
Calcium chloride
Histidine
Polysorbate 80
Sucrose

Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Μόνο το παρεχόμενο πακέτο για χορήγηση μπορεί να χρησιμοποιείται για ανασύσταση και ένεση (φιαλίδιο, που περιέχει κόνιη, προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει διαλύτη, προσαρμογέα του φιαλιδίου και συσκευή φλεβοκέντησης), γιατί μπορεί να υπάρξει αποτυχία της θεραπείας ως συνέπεια προσρόφησης του ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII στις εσωτερικές επιφάνειες κάποιου εξοπλισμού έγχυσης.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

Μετά την ανασύσταση, από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιείται αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Εν τούτοις, κατά τη διάρκεια μελετών *in vitro*, η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει δειχθεί για 24 ώρες στους 30 °C σε σάκους PVC για συνεχή έγχυση. Μετά την ανασύσταση, η χημική και φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 3 ώρες σε *in vitro* μελέτες.

Μην ψύχετε μετά την ανασύσταση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε το προϊόν. Φυλάσσετε το φιαλίδιο και την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εντός της συνολικής διάρκειας ζωής 30 μηνών, το προϊόν, όταν διατηρείται στο εξωτερικό κουτί του, μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (έως 25 °C) για περιορισμένο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας αυτής της δωδεκάμηνης περιόδου ή της ημερομηνίας λήξης στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση

Κάθε συσκευασία KOGENATE Bayer περιλαμβάνει:

- Ένα φιαλίδιο που περιέχει κόνη (10mL διαυγές γυάλινο τύπου I φιαλίδιο με πόμα από μίγμα αλογονοβουτυλιωμένου ελαστικού χωρίς latex χρώματος γκρι και αεροστεγές πόμα από αλουμίνιο.
- μια προγεμισμένη σύριγγα με 2,5 ml διαλύτη (για το 250 IU, το 500 IU και το 1000 IU) ή 5 mL (για το 2000 IU και το 3000 IU) (διαυγής κύλινδρος από γυαλί τύπου I με πόμα από μίγμα χλωροβουτυλιωμένου ελαστικού (χωρίς latex) χρώματος γκρι)
- ένα ραβδοειδές έμβολο σύριγγας
- Προσαρμογέα φιαλιδίου
- 1 συσκευή φλεβοκέντησης
- δύο τολύπια αλκοόλης για εφάπαξ χρήση
- δύο ξηρά τολύπια
- δύο έμπλαστρα

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Λεπτομερείς οδηγίες για τη παρασκευή και χορήγηση περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης που παρέχεται με το KOGENATE Bayer.

Το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

Η κόνις KOGENATE Bayer θα πρέπει να ανασυσταθεί μόνο με τον παρεχόμενο διαλύτη (2,5 mL για το 250 IU, το 500 IU και το 1000 IU) ή 5 mL ενέσιμου διαλύματος (για το 2000 IU και το 3000 IU) ενέσιμου ύδατος) στην προγεμισμένη σύριγγα και τον προσαρμογέα του φιαλιδίου. Για έγχυση, το προϊόν πρέπει να προετοιμάζεται υπό άσηπτες συνθήκες. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.

Περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο, έως ότου διαλυθεί όλη η κόνις. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα είναι διαυγές. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε το KOGENATE Bayer αν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολεροτήτα.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα μεταφέρεται πίσω στη σύριγγα. Το KOGENATE Bayer πρέπει να ανασυσταθεί και να χορηγηθεί με τα παρεχόμενα τμήματα της κάθε συσκευασίας.

Το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να διηθείται πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. Η διήθηση επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα φιαλιδίου.

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Κάθε χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/143/007 - KOGENATE Bayer 250 IU

EU/1/00/143/008 - KOGENATE Bayer 500 IU

EU/1/00/143/009 - KOGENATE Bayer 1000 IU
EU/1/00/143/011 - KOGENATE Bayer 2000 IU
EU/1/00/143/013 - KOGENATE Bayer 3000 IU

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Αύγουστου 2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Αύγουστου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Bayer Corporation (license holder)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
ΗΠΑ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Ιταλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURL) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 4.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ Η ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΠΛΕΟΝ ΣΕ ΙΣΧΥ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ.

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ BIO-SET

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KOGENATE Bayer 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Το KOGENATE Bayer 250 IU περιέχει $(250 \text{ IU} / 2,5 \text{ mL}) = 100 \text{ IU octogog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.

Το KOGENATE Bayer 500 IU περιέχει $(500 \text{ IU} / 2,5 \text{ mL}) = 200 \text{ IU octogog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.

Το KOGENATE Bayer 1000 IU περιέχει $(1000 \text{ IU} / 2,5 \text{ mL}) = 400 \text{ IU octogog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.

Το KOGENATE Bayer 2000 IU περιέχει $(2000 \text{ IU} / 5 \text{ mL}) = 400 \text{ IU octogog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.

Το KOGENATE Bayer 3000 IU περιέχει $(3000 \text{ IU} / 5 \text{ mL}) = 600 \text{ IU octogog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80, sucrose.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σύστημα Bio-Set:

1 φιαλίδιο με μια συσκευή Bio-Set, που περιέχει κόνι για ενέσιμο διάλυμα.

1 προγεμισμένη σύριγγα με 2,5 mL ή 5 mL ενέσιμου ύδατος με ξεχωριστό ραβδοειδές έμβολο.

1 συσκευή φλεβοκέντησης

2 τολύπια αλκοόλης για εφάπαξ χρήση

2 ξηρά τολύπια

2 έμπλαστρα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση, χορήγηση εφάπαξ δόσης μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

ΛΗΞΗ (Με το πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου, εάν αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου):.....

Μην το χρησιμοποιείτε μετά από αυτή την ημερομηνία.

Μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασίες έως και 25 °C για έως και 12 μήνες εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Σημειώστε τη νέα ημερομηνία λήξης στην εξωτερική συσκευασία. Μετά την ανασύσταση, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 9 ωρών. Μην ψύχετε το προϊόν μετά την ανασύσταση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο και την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/143/004 - KOGENATE Bayer 250 IU
EU/1/00/143/005 - KOGENATE Bayer 500 IU
EU/1/00/143/006 - KOGENATE Bayer 1000 IU
EU/1/00/143/010 - KOGENATE Bayer 2000 IU
EU/1/00/143/012 - KOGENATE Bayer 3000 IU

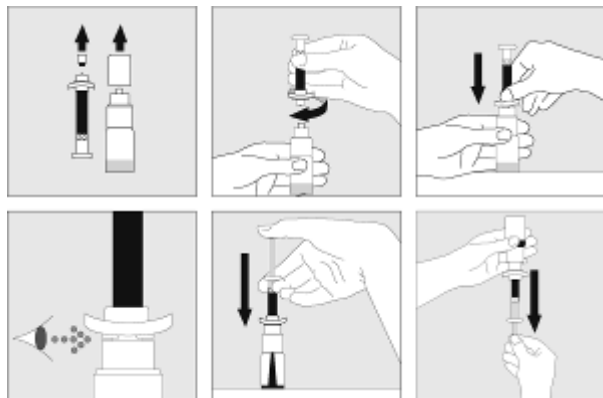
13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Πριν από τη χρήση διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.



16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

KOGENATE Bayer 250
KOGENATE Bayer 500
KOGENATE Bayer 1000
KOGENATE Bayer 2000
KOGENATE Bayer 3000

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ-ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

PG
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KOGENATE Bayer 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Το KOGENATE Bayer 250 IU περιέχει $(250 \text{ IU} / 2,5 \text{ mL}) = 100 \text{ IU octogog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.

Το KOGENATE Bayer 500 IU περιέχει $(500 \text{ IU} / 2,5 \text{ mL}) = 200 \text{ IU octogog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.

Το KOGENATE Bayer 1000 IU περιέχει $(1000 \text{ IU} / 2,5 \text{ mL}) = 400 \text{ IU octogog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.

Το KOGENATE Bayer 2000 IU περιέχει $(2000 \text{ IU} / 5 \text{ mL}) = 400 \text{ IU octogog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.

Το KOGENATE Bayer 3000 IU περιέχει $(3000 \text{ IU} / 5 \text{ mL}) = 600 \text{ IU octogog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80, sucrose.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Προσαρμογέας φιαλιδίου

1 φιαλίδιο που περιέχει κόνι για ενέσιμο διάλυμα.

1 προγεμισμένη σύριγγα με 2,5 mL ή 5 mL ενέσιμου ύδατος με ξεχωριστό ραβδοειδές έμβολο.

1 προσαρμογέα φιαλιδίου

1 συσκευή φλεβοκέντησης

2 τολύπια αλκοόλης για εφάπαξ χρήση

2 ξηρά τολύπια

2 έμπλαστρα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση, χορήγηση εφάπαξ δόσης μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

ΛΗΞΗ (Με το πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου, εάν αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου):.....

Μην το χρησιμοποιείτε μετά από αυτή την ημερομηνία.

Μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασίες έως και 25 °C για έως και 12 μήνες εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Σημειώστε τη νέα ημερομηνία λήξης στην εξωτερική συσκευασία. Μετά την ανασύσταση, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 9 ωρών. Μην ψύχετε το προϊόν μετά την ανασύσταση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο και την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/143/007 - KOGENATE Bayer 250 IU
EU/1/00/143/008 - KOGENATE Bayer 500 IU
EU/1/00/143/009 - KOGENATE Bayer 1000 IU
EU/1/00/143/011 - KOGENATE Bayer 2000 IU
EU/1/00/143/013 - KOGENATE Bayer 3000 IU

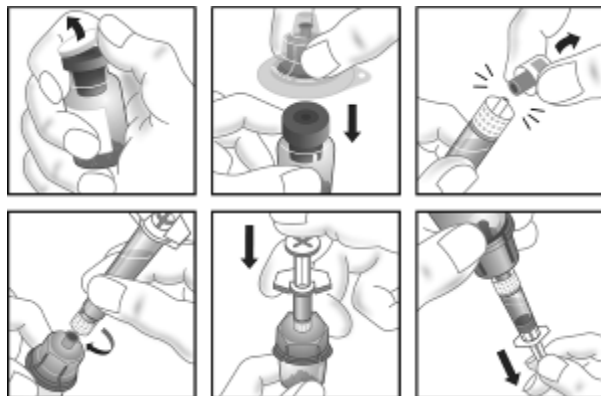
13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Πριν από τη χρήση διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.



16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

KOGENATE Bayer 250
KOGENATE Bayer 500
KOGENATE Bayer 1000
KOGENATE Bayer 2000
KOGENATE Bayer 3000

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ-ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΜΕ ΚΟΝΗ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

KOGENATE Bayer 250 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 500 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 1000 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 2000 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 3000 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα

Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

Ενδοφλέβια χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

250 IU octocog alfa (100 IU/mL μετά την ανασύσταση).
500 IU octocog alfa (200 IU/mL μετά την ανασύσταση).
1000 IU octocog alfa (400 IU/mL μετά την ανασύσταση).
2000 IU octocog alfa (400 IU/mL μετά την ανασύσταση).
3000 IU octocog alfa (600 IU/mL μετά την ανασύσταση).

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Bayer-Logo

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΜΕ 2,5 mL ή 5 mL ΕΝΕΣΙΜΟΥ ΥΔΑΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ενέσιμο ύδωρ

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2,5 mL [για τις ανασυσταθείσες περιεκτικότητες 250/500/100 IU]

5 ml [για τις ανασυσταθείσες περιεκτικότητες 2000/3000 IU]

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

KOGENATE Bayer 250 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 500 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 1000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 2000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 3000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειασθεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το KOGENATE Bayer και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το KOGENATE Bayer
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το KOGENATE Bayer
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το KOGENATE Bayer
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το KOGENATE Bayer και ποια είναι η χρήση του

Το KOGENATE Bayer περιέχει τη δραστική ουσία ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa).

Το KOGENATE Bayer χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την προφύλαξη αιμορραγιών σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

Το προϊόν αυτό δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται στην περίπτωση της νόσου von Willebrand.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το KOGENATE Bayer

Μην χρησιμοποιήσετε το KOGENATE Bayer

- σε περίπτωση αλλεργίας στο octocog alfa ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 και τέλος παραγράφου 2).

- σε περίπτωση αλλεργίας σε πρωτεΐνες ποντικού ή κρινητού.

Αν δεν είστε βέβαιοι για αυτό, ρωτήστε το γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί με το KOGENATE Bayer και να απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν:

- αισθανθείτε σφίξιμο στο στήθος, νιώσετε ζάλη ή ναυτία ή αίσθημα λιποθυμίας ή αισθανθείτε ζάλη όταν είστε όρθιοι, μπορεί να βιώνετε μια σπάνια, σοβαρή ξαφνική αλλεργική αντίδραση (μία επονομαζόμενη αναφυλακτική αντίδραση) σε αυτό το φάρμακο. Εάν αυτό συμβεί, **σταματήστε αμέσως τη χορήγηση του προϊόντος** και αναζητήστε ιατρική συμβουλή.
 - η αιμορραγία σας δεν ελέγχεται με τη συνηθισμένη σας δόση αυτού του φαρμάκου. Ο σχηματισμός αναστολέων (αντισωμάτων) είναι μια γνωστή επιπλοκή που μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με όλα τα φάρμακα που περιέχουν Παράγοντα VIII. Αυτοί οι αναστολείς, ειδικά σε υψηλά επίπεδα, δεν επιτρέπουν στη θεραπεία να λειτουργήσει σωστά και εσείς ή το παιδί σας θα παρακολουθείτε προσεκτικά για τυχόν ανάπτυξη αυτών των αναστολέων. Εάν η αιμορραγία σας ή αιμορραγία του παιδιού σας δεν ελέγχεται με το KOGENATE Bayer, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.
- έχετε προηγουμένως αναπτύξει αναστολέα του παράγοντα VIII και αλλάζετε θεραπεία με άλλα προϊόντα παράγοντα VIII, μπορεί να βρίσκεστε σε κίνδυνο επανεμφάνισης του αναστολέα σας.
- γνωρίζετε ότι έχετε καρδιακή πάθηση ή διατρέχετε κίνδυνο για καρδιακή πάθηση.
- χρειαστείτε συσκευή κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (CVAD) για τη χορήγηση του KOGENATE Bayer. Μπορεί να είστε σε κίνδυνο επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, εισόδου βακτηρίων στο αίμα (βακτηραιμία) και σχηματισμού θρόμβου αίματος στο αιμοφόρο αγγείο (θρόμβωση) στο οποίο είναι τοποθετημένος ο καθετήρας.

Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει κάποιους ελέγχους ώστε να διασφαλίσει ότι η καθορισμένη τρέχουσα δόση αυτού του φαρμάκου παρέχει κατάλληλα επίπεδα παράγοντα VIII

Άλλα φάρμακα και KOGENATE Bayer

Δεν είναι γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Εντούτοις, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Παιδιά και έφηβοι

Οι αναφερόμενες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις ισχύουν για τους ασθενείς όλων των ηλικιών, ανήλικες και παιδιά.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη γονιμότητα ή τη χρήση του KOGENATE Bayer κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Συνεπώς, εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Δεν είναι πιθανό το KOGENATE Bayer να επηρεάσει τη γονιμότητα σε άντρες ή γυναίκες ασθενείς καθώς η δραστική ουσία βρίσκεται εκ φύσεως μέσα στο σώμα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

Το KOGENATE Bayer περιέχει νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23mg) νατρίου ανά φιαλίδιο, και συνεπώς θεωρείται ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

Καταγραφή

Κάθε φορά που χρησιμοποιείτε το KOGENATE Bayer, συνιστάται να καταγράφεται η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το KOGENATE Bayer

Πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

Θεραπεία της αιμορραγίας

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση αυτού του φαρμάκου και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε ώστε να φτάσετε στο απαραίτητο επίπεδο ενέργειας παράγοντα VIII μέσα στο αίμα σας. Ο γιατρός θα πρέπει πάντα να προσαρμόζει τη δόση και τη συχνότητα της χορήγησης σύμφωνα με τις εξατομικευμένες σας ανάγκες. Η ποσότητα του KOGENATE Bayer που θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε και η συχνότητα που θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως:

- το βάρος σας
- τη σοβαρότητα της αιμορροφιλίας σας
- πού βρίσκεται η αιμορραγία και πόσο σοβαρή είναι
- εάν έχετε αναστολές και πόσο υψηλός είναι ο τίτλος του αναστολέα
- τον παράγοντα VIII που χρειάζεται

Πρόληψη της αιμορραγίας

Εάν χρησιμοποιείτε το KOGENATE Bayer για την πρόληψη μιας αιμορραγίας (προφύλαξη), ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση για σας. Η δόση θα είναι συνήθως στη περιοχή των 20 έως 40 IU octocog alfa ανά kg βάρους σώματος, χορηγούμενη κάθε 2 έως 3 ημέρες. Πάντως, σε ορισμένες περιπτώσεις, ειδικά για νεότερους ασθενείς, μπορεί να απαιτηθούν βραχύτερα διαστήματα δόσεων ή υψηλότερες δόσεις.

Εργαστηριακοί έλεγχοι

Συνιστάται έντονα να διενεργούνται οι κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι στο πλάσμα σας σε κατάλληλα διαστήματα, ώστε να διασφαλισθεί ότι έχουν επιτευχθεί και διατηρούνται επαρκή επίπεδα παράγοντα VIII. Ιδιαίτερα για σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, πρέπει να διενεργείται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης με τη βοήθεια αναλύσεων για την πηκτικότητα του αίματος.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το KOGENATE Bayer μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά όλων των ηλικιών

Αν η αιμορραγία δεν είναι ελεγχόμενη

Αν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα του παράγοντα VIII στο πλάσμα σας ή αν δεν ελεγχθεί η αιμορραγία μετά από φαινομενικά επαρκή δόση, ενδέχεται να έχετε αναπτύξει αναστολές του παράγοντα VIII. Αυτό θα πρέπει να ελεγχθεί από έμπειρο γιατρό.

Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση αυτού του φαρμάκου είναι είτε πολύ ισχυρή είτε πολύ αδύναμη, ενημερώστε το γιατρό σας.

Ασθενείς με αναστολές

Εάν σας είπε ο γιατρός σας ότι έχετε αναπτύξει αναστολές του παράγοντα VIII, ενδέχεται να χρειάστεί να χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη ποσότητα αυτού του φαρμάκου για να ελεγχθεί η αιμορραγία. Εάν η δόση αυτή δεν ελέγξει την αιμορραγία σας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας δώσει ένα συμπληρωματικό προϊόν, συμπύκνωμα Παράγοντα VIIa ή συμπύκνωμα (ενεργοποιημένου) συμπλέγματος προθρομβίνης.

Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να συνταγογραφηθούν από γιατρούς με εμπειρία όσον αφορά στην παρακολούθηση ασθενών με αιμορροφιλία A. Μιλήστε με το γιατρό σας εάν επιθυμείτε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με αυτό.

Μην αυξήσετε τη δόση του φαρμάκου που χρησιμοποιείτε για να ελέγξετε την αιμορραγία σας, χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Διάστημα χορήγησης

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο συχνά και σε ποια διαστήματα θα πρέπει να χορηγείται αυτό το φάρμακο.

Συνήθως, η θεραπεία υποκατάστασης με KOGENATE Bayer 250 IU είναι μια θεραπεία εφ' όρου ζωής.

Πώς χορηγείται το KOGENATE Bayer

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση μέσα σε φλέβα εντός 2 – 5 λεπτών, ανάλογα με τον τελικό όγκο και το επίπεδο άνεσής σας και θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 3 ωρών μετά την ανασύσταση.

Πώς προετοιμάζεται το KOGENATE Bayer για χορήγηση

Χρησιμοποιήστε μόνο τα είδη που παρέχονται σε κάθε συσκευασία αυτού του φαρμάκου (φιαλίδιο που περιέχει κόνη με πόμα Bio-Set, προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει διαλύτη και συσκευή φλεβοκέντησης). Εάν τα παρεχόμενα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.

Πρέπει να διηθήσετε το ανασυσταθέν προϊόν πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. **Διηθείτε** ακολουθώντας τα βήματα ανασύστασης ή/και χορήγησης όπως περιγράφονται παρακάτω. Χρησιμοποιήστε το παρεχόμενο σετ φλεβοκέντησης, καθώς περιέχει ένα φίλτρο εντός της γραμμής. Εάν δεν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το παρεχόμενο σετ φλεβοκέντησης, χρησιμοποιήστε ένα ξεχωριστό φίλτρο σύμφωνα με τις οδηγίες του νοσοκόμου ή του γιατρού σας.

Μην χρησιμοποιήσετε το παρεχόμενο σετ φλεβοκέντησης για τη λήψη αίματος διότι περιέχει ένα φίλτρο εντός της γραμμής. Όταν πρέπει να ληφθεί αίμα πριν από μια έγχυση, χρησιμοποιήστε ένα σετ φλεβοκέντησης χωρίς φίλτρο, και στη συνέχεια εγχύστε αυτό το φάρμακο μέσω ενός φίλτρου ένεσης. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτό το φάρμακο και τα συμβατά ξεχωριστά φίλτρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

Αυτό το φάρμακο **δεν** θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα διαλύματα για έγχυση. Μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολερά. Ακολουθήστε τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας προσεκτικά και χρησιμοποιήστε τις **λεπτομερείς οδηγίες για ανασύσταση και χορήγηση που παρέχονται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση KOGENATE Bayer από την κανονική

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με τον ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII. Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση KOGENATE Bayer από αυτήν που πρέπει, ενημερώστε το γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το KOGENATE Bayer

- Συνεχίστε με την επόμενη δόση σας αμέσως και συνεχίστε ανά τακτικά διαστήματα, όπως σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν θέλετε να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το KOGENATE Bayer

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το KOGENATE Bayer χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο **σοβαρές** ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **αντιδράσεις υπερευαισθησίας** ή αναφυλακτικό σοκ (σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια).

Σε περίπτωση αλλεργικών ή αναφυλακτικών αντιδράσεων, η ένεση/έγχυση θα πρέπει να **διακοπεί αμέσως. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.**

Για παιδιά που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με φάρμακα που περιέχουν Παράγοντα VIII, μπορεί να σχηματιστούν αντισώματα αναστολέων (βλέπε παράγραφο 2) πολύ συχνά (περισσότεροι από 1 στους 10 ασθενείς). Ωστόσο, για ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με Παράγοντα VIII (περισσότερες από 150 ημέρες θεραπείας) ο κίνδυνος δεν είναι συχνός (λιγότεροι από 1 στους 100 ασθενείς). Εάν συμβεί αυτό, τα φάρμακά σας ή τα φάρμακα του παιδιού σας μπορεί να πάψουν να λειτουργούν σωστά και εσείς ή το παιδί σας μπορεί να παρουσιάσετε επίμονη αιμορραγία. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 χρήστες):

- εξάνθημα/εξάνθημα με φαγούρα
- τοπικές αντιδράσεις εκεί όπου εγχύσατε το φάρμακο (π.χ. αίσθημα καψίματος, παροδικό κοκκίνισμα)

Σπάνιες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 χρήστες):

- αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ξαφνικής αλλεργικής αντίδρασης (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν περιορισμένο κνιδωτικό εξάνθημα, ναυτία, κνίδωση, αγγειοοίδημα, ρίγη, έξαψη, πονοκεφαλό, λήθαργο, συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, ανησυχία, ταχυκαρδία, μούδιασμα ή αναφυλακτικό shock, π.χ. σφίξιμο στο στήθος/γενική αδιαθεσία, ζαλάδα και ναυτία και ηπιώς μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανό να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας όταν στέκεστε)
- πυρετός

Μη γνωστή

(η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- δυσγενεσία (περίεργη γεύση)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ένεσης/έγχυσης:

- σφίξιμο στο στήθος/γενική αδιαθεσία
- ζαλάδα
- ήπια υπόταση (ηπιώς μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανά να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας όταν στέκεστε)
- ναυτία

αυτό μπορεί να αποτελεί μια πρόωρη προειδοποίηση αντίδρασης υπερευαισθησίας ή αναφυλακτοειδούς αντίδρασης.

Εάν επισυμβούν αντιδράσεις αλλεργικές ή αναφυλακτικές, η ένεση/έγχυση θα πρέπει να **διακοπεί αμέσως. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.**

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κλινικά σημαντικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιχθών πρωτεΐνης ποντικού και πρωτεΐνης κρικητού, που υπάρχουν στο παρασκεύασμα. Η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στις ουσίες που περιλαμβάνονται σε αυτό το φάρμακο, π.χ. ίχνη πρωτεΐνης ποντικού και κρικητού του παρασκευάσματος, υπάρχει για ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το KOGENATE Bayer

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο και την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση, το προϊόν, όταν παραμένει μέσα στον εξωτερικό του περιέκτη, μπορεί να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για μία περιορισμένη περίοδο έως 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου ή στην ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

Μην ψύχετε το διάλυμα μετά την ανασύσταση. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 3 ωρών. Αυτό το προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο. Υπόλοιπο μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται..

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στα κουτιά. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Να **μη** χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολερότητα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το KOGENATE Bayer

Κόνις

Η **δραστική** ουσία είναι ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa) που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Κάθε φιαλίδιο KOGENATE Bayer περιέχει ονομαστικά 250, 500, 1000, 2000 ή 3000 IU octocog alfa.

Τα **άλλα** συστατικά είναι glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80 και sucrose (βλ. τέλος της παραγράφου 2).

Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ.

Εμφάνιση του KOGENATE Bayer και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το KOGENATE Bayer παρέχεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα και είναι μια ξηρή λευκή έως ελαφρώς κίτρινη κόνη ή συμπαγής μάζα. Η προγεμισμένη σύριγγα περιέχει ενέσιμο ύδωρ για να χρησιμοποιηθεί για την ανασύσταση του περιεχομένου του φιαλιδίου. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα είναι διαυγές. Ιατρικές συσκευές για την ανασύσταση και τη χορήγηση παρέχονται με κάθε συσκευασία αυτού του προϊόντος.

Κάθε συσκευασία KOGENATE Bayer περιλαμβάνει ένα φιαλίδιο με το σύστημα μεταφοράς Bio-Set και μία προγεμισμένη σύριγγα με ξεχωριστό έμβολο καθώς επίσης και μία συσκευή φλεβοκέντησης (για έγχυση σε μία φλέβα), δύο τολύπια αλκοόλης, δύο ξηρά τολύπια και δύο έμπλαστρα.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παραγωγός

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Ιταλία

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: 359 02 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

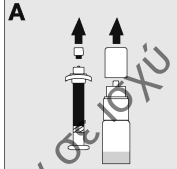
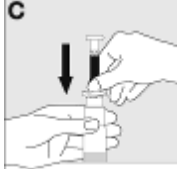
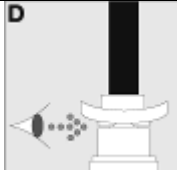
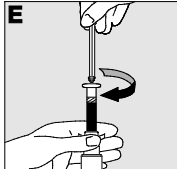
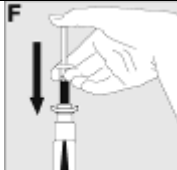
Bayer plc

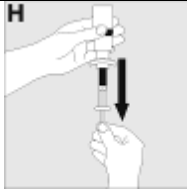
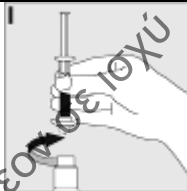
Tel: +44-(0)118 206 3000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Λεπτομερείς οδηγίες για την ανασύσταση και χορήγηση του KOGENATE Bayer χρησιμοποιώντας το φιαλίδιο με πώμα ανασύστασης (σύστημα Bio-Set):

1.	Πλύνετε τα χέρια σας καλά χρησιμοποιώντας σαπούνι και ζεστό νερό. Το διάλυμα πρέπει να προετοιμαστεί σε καθαρή και στεγνή επιφάνεια.	
2.	Θερμάνετε το κλειστό φιαλίδιο με την κόνη και τη σύριγγα με τον διαλύτη μέσα στα χέρια σας μέχρι να είναι τόσο θερμό όσο τα χέρια σας. Το υλικό δεν πρέπει να είναι πιο θερμό από τη θερμοκρασία σώματος (να μην υπερβαίνει τους 37 °C).	
3.	Απομακρύνετε το πώμα από το φιαλίδιο με την κόνη, μετακινώντας το απαλά από άκρη σε άκρη αρκετές φορές, ενώ ταυτόχρονα το τραβάτε προς τα πάνω. Αφαιρέστε το πώμα εισχώρησης που είναι επικολλημένο στο άσπρο πώμα από τη σύριγγα (A).	
4.	Βιδώστε απαλά τη σύριγγα πάνω στο φιαλίδιο με την κόνη (B).	
5.	Τοποθετήστε το φιαλίδιο σε μία σταθερή, μη ολισθηρή επιφάνεια και κρατήστε το σταθερά με το ένα χέρι. Στη συνέχεια, πιέστε δυνατά προς τα κάτω τον προεξέχοντα δακτύλιο κοντά στη μύτη της σύριγγας, χρησιμοποιώντας τον αντίχειρα και το δείκτη σας (C), έως ότου ο προεξέχων δακτύλιος να έρθει σε επαφή με την πάνω άκρη του πώματος ανασύστασης (Bio-Set).	
Αυτό επιβεβαιώνει ότι το σύστημα ενεργοποιήθηκε (D).		
6.	Συνδέστε το ραβδοειδές έμβολο στη σύριγγα βιδώνοντάς το στο ελαστικό πώμα εισχώρησης (E).	
7.	Χορηγήστε τον διαλύτη στο φιαλίδιο που περιέχει την κόνη αργά, πιέζοντας το έμβολο της σύριγγας προς τα μέσα (F).	
8.	Διαλύστε την κόνη, περιστρέφοντας απαλά το φιαλίδιο (G). Μην ανακινείτε το φιαλίδιο! Βεβαιωθείτε ότι η κόνις διαλύθηκε εντελώς πριν τη χρήση. Ελέγξτε οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μη χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολά.	

9. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο/σύριγγα και μεταφέρετε το διάλυμα στη σύριγγα, τραβώντας το έμβολο προς τα έξω, αργά και ήρεμα (H). Βεβαιωθείτε ότι όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου μεταφέρθηκε στη σύριγγα. Κρατήστε τη σύριγγα σε όρθια θέση και σπρώξτε το έμβολο μέχρι να αφαιρεθεί πλήρως ο αέρας από τη σύριγγα.	
10. Εφαρμόστε μια αιμοστατική ταινία στο χέρι σας. Καθορίστε το σημείο της ένεσης και καθαρίστε το δέρμα με ένα τολύπιο αλκοόλης και προετοιμάστε το σημείο της ένεσης σε συνθήκες αντισηψίας όπως σας συμβούλεψε ο ιατρός σας. Τρυπήστε τη φλέβα και στερεώστε τη συσκευή φλεβοκέντησης με ένα έμπλαστρο.	
11. Ξεβιδώστε τη σύριγγα ώστε να αποσυνδεθεί από το φιαλίδιο (I).	
12. Συνδέστε τη σύριγγα στη συσκευή φλεβοκέντησης βιδώνοντάς τη με την φορά του ρολογιού και βεβαιωθείτε, ότι δεν εισέρχεται αίμα στη σύριγγα (J).	
13. Αφαιρέστε την αιμοστατική ταινία!	
14. Χορηγήστε με ένεση το διάλυμα ενδοφλεβίως για 2 έως 5 λεπτά, προσέχοντας τη θέση της βελόνας. Η ταχύτητα της έγχυσης πρέπει να βασίζεται στην άνεσή σας, αλλά δεν πρέπει να είναι γρηγορότερη από 2 ml ανά λεπτό.	
15. Εάν απαιτείται χορήγηση επιπλέον δόσης, αφαιρέστε την άδεια σύριγγα γυρνώντας την αντίστροφα από τη φορά του ρολογιού. Κάντε ανασύσταση στην επιθυμητή ποσότητα του προϊόντος, επαναλαμβάνοντας τα βήματα 2 - 9, χρησιμοποιώντας μία νέα σύριγγα, και συνδέστε την με την συσκευή φλεβοκέντησης.	
16. Εάν δεν απαιτείται επιπλέον δόση, αφαιρέστε τη συσκευή φλεβοκέντησης και τη σύριγγα. Κρατήστε ένα τολύπιο σφικτά πάνω στο σημείο της ένεσης με τον βραχίονα προτεταμένο για περίπου 2 λεπτά. Τέλος, εφαρμόστε έναν επίδεσμο με μικρή πίεση στο σημείο της ένεσης και δείτε εάν είναι απαραίτητο ένα έμπλαστρο.	

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

KOGENATE Bayer 250 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 500 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 1000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 2000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
KOGENATE Bayer 3000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Ανασυνδυασμένος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειασθεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το KOGENATE Bayer και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το KOGENATE Bayer
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το KOGENATE Bayer
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το KOGENATE Bayer
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το KOGENATE Bayer και ποια είναι η χρήση του

Το KOGENATE Bayer περιέχει τη δραστική ουσία ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa).

Το KOGENATE Bayer χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την προφύλαξη αιμορραγιών σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

Το προϊόν αυτό δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand και επομένως δεν ενδείκνυται στην περίπτωση της νόσου von Willebrand.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το KOGENATE Bayer

Μην χρησιμοποιήσετε το KOGENATE Bayer

- σε περίπτωση αλλεργίας στο octocog alfa ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (βλ. αναφέρονται στην παράγραφο 6 και τέλος παραγράφου 2).

- σε περίπτωση αλλεργίας σε πρωτεΐνες ποντικού ή κρινητού.

Αν δεν είστε βέβαιοι για αυτό, ρωτήστε το γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί με το KOGENATE Bayer και να απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν:

- αισθανθείτε σφίξιμο στο στήθος, νιώσετε ζάλη ή ναυτία ή αίσθημα λιποθυμίας ή αισθανθείτε ζάλη όταν είστε όρθιοι, μπορεί να βιώνετε μια σπάνια, σοβαρή ξαφνική αλλεργική αντίδραση (μία επανομαζόμενη αναφυλακτική αντίδραση) σε αυτό το φάρμακο. Εάν αυτό συμβεί, **σταματήστε αμέσως τη χορήγηση του προϊόντος** και αναζητήστε ιατρική συμβουλή.
- η αιμορραγία σας δεν ελέγχεται με τη συνηθισμένη σας δόση αυτού του φαρμάκου. Ο σχηματισμός αναστολών (αντισωμάτων) είναι μια γνωστή επιπλοκή που μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με όλα τα φάρμακα που περιέχουν Παράγοντα VIII. Αυτοί οι αναστολές, ειδικά σε υψηλά επίπεδα, δεν επιτρέπουν στη θεραπεία να λειτουργήσει σωστά και εσείς ή το παιδί σας θα παρακολουθείτε προσεκτικά για τυχόν ανάπτυξη αυτών των αναστολών. Εάν η αιμορραγία σας ή αιμορραγία του παιδιού σας δεν ελέγχεται με το KOGENATE Bayer, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.
- έχετε προηγουμένως αναπτύξει αναστολέα του παράγοντα VIII και αλλάζετε θεραπεία με άλλα προϊόντα παράγοντα VIII, μπορεί να βρίσκεστε σε κίνδυνο επανεμφάνισης του αναστολέα σας.
- γνωρίζετε ότι έχετε καρδιακή πάθηση ή διατρέχετε κίνδυνο για καρδιακή πάθηση.
- χρειαστείτε συσκευή κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (CVAD) για τη χορήγηση του KOGENATE Bayer. Μπορεί να είστε σε κίνδυνο επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, εισόδου βακτηρίων στο αίμα (βακτηραιμία) και σχηματισμού θρόμβου αίματος στο αιμοφόρο αγγείο (θρόμβωση) στο οποίο είναι τοποθετημένος ο καθετήρας.

Ο γιατρός σας μπορεί να διενεργήσει κάποιους ελέγχους ώστε να διασφαλίσει ότι η καθορισμένη τρέχουσα δόση αυτού του φαρμάκου παρέχει κατάλληλα επίπεδα παράγοντα VIII

Άλλα φάρμακα και KOGENATE Bayer

Δεν είναι γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Εντούτοις, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Παιδιά και έφηβοι

Οι αναφερόμενες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις ισχύουν για τους ασθενείς όλων των ηλικιών, ανήλικες και παιδιά.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη γονιμότητα ή τη χρήση του KOGENATE Bayer κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Συνεπώς, εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Δεν είναι πιθανό το KOGENATE Bayer να επηρεάσει τη γονιμότητα σε άντρες ή γυναίκες ασθενείς καθώς η δραστική ουσία βρίσκεται εκ φύσεως μέσα στο σώμα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

Το KOGENATE Bayer περιέχει νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23mg) νατρίου ανά φιαλίδιο, και συνεπώς θεωρείται ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Καταγραφή

Κάθε φορά που χρησιμοποιείτε το KOGENATE Bayer, συνιστάται να καταγράφεται η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το KOGENATE Bayer

Πρέπει πάντοτε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

Θεραπεία της αιμορραγίας

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση αυτού του φαρμάκου και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε ώστε να φτάσετε στο απαραίτητο επίπεδο δραστηριότητας παράγοντα VIII μέσα στο αίμα σας. Ο γιατρός θα πρέπει πάντα να προσαρμόζει τη δόση και τη συχνότητα της χορήγησης σύμφωνα με τις εξατομικευμένες σας ανάγκες. Η ποσότητα του KOGENATE Bayer που θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε και η συχνότητα που θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως:

- το βάρος σας
- τη σοβαρότητα της αιμορροφιλίας σας
- πού βρίσκεται η αιμορραγία και πόσο σοβαρή είναι
- εάν έχετε αναστολές και πόσο υψηλός είναι ο τίτλος του αναστολέα
- τον παράγοντα VIII που χρειάζεται

Πρόληψη της αιμορραγίας

Εάν χρησιμοποιείτε το KOGENATE Bayer για την πρόληψη μιας αιμορραγίας (προφύλαξη), ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση για σας. Η δόση θα είναι συνήθως στη περιοχή των 20 έως 40 IU octocog alfa ανά kg βάρους σώματος, χορηγούμενη κάθε 2 έως 3 ημέρες. Πάντως, σε ορισμένες περιπτώσεις, ειδικά για νεότερους ασθενείς, μπορεί να απαιτηθούν βραχύτερα διαστήματα δόσεων ή υψηλότερες δόσεις.

Εργαστηριακοί έλεγχοι

Συνιστάται έντονα να διενεργούνται οι κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι στο πλάσμα σας σε κατάλληλα διαστήματα, ώστε να διασφαλισθεί ότι έχουν επιτευχθεί και διατηρούνται επαρκή επίπεδα παράγοντα VIII. Ιδιαίτερα για σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, πρέπει να διενεργείται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης με τη βοήθεια αναλύσεων για την πηκτικότητα του αίματος.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το KOGENATE Bayer μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά όλων των ηλικιών

Αν η αιμορραγία δεν είναι ελεγχόμενη

Αν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα του παράγοντα VIII στο πλάσμα σας ή αν δεν ελεγχθεί η αιμορραγία μετά από φαινομενικά επαρκή δόση, ενδέχεται να έχετε αναπτύξει αναστολές του παράγοντα VIII. Αυτό θα πρέπει να ελεγχθεί από έμπειρο γιατρό.

Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση αυτού του φαρμάκου είναι είτε πολύ ισχυρή είτε πολύ αδύναμη, ενημερώστε το γιατρό σας.

Ασθενείς με αναστολές

Εάν σας είπε ο γιατρός σας ότι έχετε αναπτύξει αναστολές του παράγοντα VIII, ενδέχεται να χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη ποσότητα αυτού του φαρμάκου για να ελεγχθεί η αιμορραγία. Εάν η δόση αυτή δεν ελέγξει την αιμορραγία σας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας δώσει ένα συμπληρωματικό προϊόν, συμπύκνωμα Παράγοντα VIIa ή συμπύκνωμα (ενεργοποιημένου) συμπλέγματος προθρομβίνης.

Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να συνταγογραφηθούν από γιατρούς με εμπειρία όσον αφορά στην παρακολούθηση ασθενών με αιμορροφιλία A. Μιλήστε με το γιατρό σας εάν επιθυμείτε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με αυτό.

Μην αυξήσετε τη δόση του φαρμάκου που χρησιμοποιείτε για να ελέγξετε την αιμορραγία σας, χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Διάστημα χορήγησης

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο συχνά και σε ποια διαστήματα θα πρέπει να χορηγείται αυτό το φάρμακο.

Συνήθως, η θεραπεία υποκατάστασης με KOGENATE Bayer είναι μια θεραπεία εφ' όρου ζωής.

Πώς χορηγείται το KOGENATE Bayer

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για έγχυση μέσα σε φλέβα σε διάστημα 2 έως 5 λεπτών, ανάλογα με τον συνολικό όγκο και το επίπεδο άνεσής σας, και θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 3 ωρών μετά την ανασύσταση.

Πώς προετοιμάζεται το KOGENATE Bayer για χορήγηση

Χρησιμοποιήστε μόνο τα είδη που παρέχονται σε κάθε συσκευασία αυτού του φαρμάκου (προσαρμογέα φιαλιδίου, προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει διαλύτη και συσκευή φλεβοκέντησης). Εάν τα παρεχόμενα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.

Πρέπει να διηθήσετε το ανασυσταθέν προϊόν πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. **Διηθείτε χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα φιαλιδίου.**

Μη χρησιμοποιήσετε το παρεχόμενο σετ φλεβοκέντησης για τη λήψη αίματος διότι περιέχει ένα φίλτρο εντός της γραμμής.

Αυτό το φάρμακο **δεν** θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα διαλύματα για έγχυση. Μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολερά. Ακολουθήστε τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας προσεκτικά και χρησιμοποιήστε τις **λεπτομερείς οδηγίες για ανασύσταση και χορήγηση που παρέχονται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση KOGENATE Bayer από την κανονική

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με τον ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII. Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση KOGENATE Bayer από αυτήν που πρέπει, ενημερώστε το γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το KOGENATE Bayer

- Συνεχίστε με την επόμενη δόση σας αμέσως και συνεχίστε ανά τακτικά διαστήματα, όπως σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν θέλετε να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το KOGENATE Bayer

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το KOGENATE Bayer χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο **σοβαρές** ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **αντιδράσεις υπερευαισθησίας** ή αναφυλακτικό σοκ (σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια).

Σε περίπτωση αλλεργικών ή αναφυλακτικών αντιδράσεων, η ένεση/έγχυση θα πρέπει να **διακοπεί αμέσως**. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.

Για παιδιά που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με φάρμακα που περιέχουν Παράγοντα VIII, μπορεί να σχηματιστούν αντισώματα αναστολέων (βλέπε παράγραφο 2) πολύ συχνά (περισσότεροι από 1 στους 10 ασθενείς). Ωστόσο, για ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με Παράγοντα VIII (περισσότερες από 150 ημέρες θεραπείας) ο κίνδυνος δεν είναι συχνός (λιγότεροι από 1 στους 100 ασθενείς). Εάν συμβεί αυτό, τα φάρμακά σας ή τα φάρμακα του παιδιού σας μπορεί να πάψουν να λειτουργούν σωστά και εσείς ή το παιδί σας μπορεί να παρουσιάσετε επίμονη αιμορραγία. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας.»

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 χρήστες):

- εξάνθημα/εξάνθημα με φαγούρα
- τοπικές αντιδράσεις εκεί όπου εγχύσατε το φάρμακο (π.χ. αίσθημα καψίματος, παροδικό κοκκίνισμα)

Σπάνιες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 χρήστες):

- αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ξαφνικής αλλεργικής αντίδρασης (οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν περιορισμένο κνιδωτικό εξάνθημα, ναυτία, κνίδωση, αγγειοοίδημα, ρίγη, έξαψη, πονοκέφαλο, λήθαργο, συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, ανησυχία, ταχυκαρδία, μούδιασμα ή αναφυλακτικό shock, π.χ. σφίξιμο στο στήθος/γενική αδιαθεσία, ζαλάδα και ναυτία και ηπίως μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανό να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας, όταν στέκεστε)
- πυρετός

Μη γνωστή

(η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- δυσγενσία (περίεργη γεύση)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ένεσης/έγχυσης:

- σφίξιμο στο στήθος/γενική αδιαθεσία
- ζαλάδα
- ήπια υπόταση (ηπίως μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανά να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας όταν στέκεστε)
- ναυτία

αυτό μπορεί να αποτελεί μια πρόωρη προειδοποίηση αντίδρασης υπερευαισθησίας ή αναφυλακτοειδούς αντίδρασης.

Εάν επισυμβούν αντιδράσεις αλλεργικές ή αναφυλακτικές, η ένεση/έγχυση θα πρέπει να **διακοπεί αμέσως. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως.**

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε κλινικά σημαντικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι ιχθών πρωτεΐνης ποντικού και πρωτεΐνης κρικητού, που υπάρχουν στο παρασκεύασμα. Η πιθανότητα αλλεργικών αντιδράσεων στις ουσίες που περιλαμβάνονται σε αυτό το φάρμακο, π.χ. ίχνη πρωτεΐνης ποντικού και κρικητού του παρασκευάσματος, υπάρχει για ορισμένους ασθενείς με προδιάθεση.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το KOGENATE Bayer

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο και την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση, το προϊόν, όταν παραμένει μέσα στον εξωτερικό του περιέκτη, μπορεί να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για μία περιορισμένη περίοδο έως 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου ή στην ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

Μην ψύχετε το διάλυμα μετά την ανασύσταση. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 3 ωρών. Αυτό το προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο. Υπόλοιπο μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται..

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στα κουτιά. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Να **μη** χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολερότητα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το KOGENATE Bayer

Κόνις

Η **δραστική** ουσία είναι ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa) που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Κάθε φιαλίδιο KOGENATE Bayer περιέχει ονομαστικά 250, 500, 1000, 2000 ή 3000 IU octocog alfa.

Τα **άλλα** συστατικά είναι glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80 και sucrose (βλ. τέλος της παραγράφου 2).

Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ

Εμφάνιση του KOGENATE Bayer και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το KOGENATE Bayer παρέχεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα και είναι μια ξηρή λευκή έως ελαφρώς κίτρινη κόνη ή συμπαγής μάζα. Η προγεμισμένη σύριγγα περιέχει ενέσιμο ύδωρ για να χρησιμοποιηθεί για την ανασύσταση του περιεχομένου του φιαλιδίου. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα είναι διαυγές. Ιατρικές συσκευές για την ανασύσταση και τη χορήγηση παρέχονται με κάθε συσκευασία αυτού του προϊόντος.

Κάθε συσκευασία KOGENATE Bayer περιλαμβάνει ένα φιαλίδιο και μία προγεμισμένη σύριγγα με ξεχωριστό έμβολο καθώς επίσης και έναν προσαρμογέα φιαλιδίου, μία συσκευή φλεβοκέντησης (για έγχυση σε μία φλέβα), δύο τολύπια αλκοόλης, δύο ξηρά τολύπια και δύο έμπλαστρα.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παραγωγός

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.
Via delle Groane 126
20024 Garbagnate Milanese (MI)
Ιταλία

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: 359 02 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

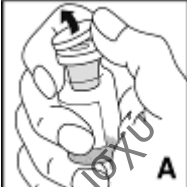
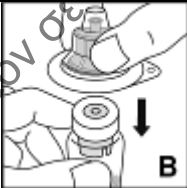
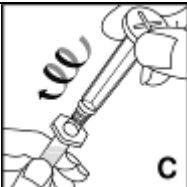
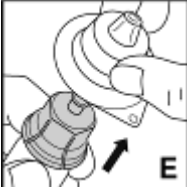
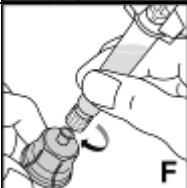
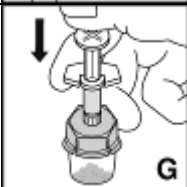
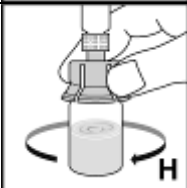
Bayer plc

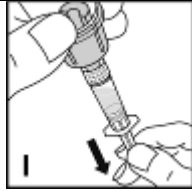
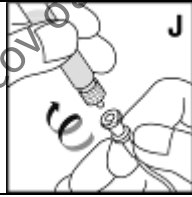
Tel: +44-(0)118 206 3000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Λεπτομερείς οδηγίες για την ανασύσταση και χορήγηση του Kogenate Bayer χρησιμοποιώντας το φιαλίδιο με προσαρμογέα φιαλιδίου:

1.	Πλύνετε τα χέρια σας καλά χρησιμοποιώντας σαπούνι και ζεστό νερό.	
2.	Θερμάνετε ένα κλειστό φιαλίδιο και μια σύριγγα μέσα στα χέρια σας σε μια άνετη θερμοκρασία (να μην υπερβαίνει τους 37 °C).	
3.	Απομακρύνετε το προστατευτικό πώμα από το φιαλίδιο (A) και σκουπίστε το ελαστικό πώμα εισχώρησης στο φιαλίδιο με ένα τολύπιο αλκοόλης και αφήστε το να στεγνώσει με τον αέρα πριν τη χρήση.	
4.	Τοποθετήστε το φιαλίδιο προϊόντος σε μία σταθερή, μη ολισθηρή επιφάνεια. Αφαιρέστε το χάρτινο κάλυμμα από την πλαστική θήκη του προσαρμογέα φιαλιδίου. Μην αφαιρέσετε τον προσαρμογέα από την πλαστική θήκη. Κρατώντας τη θήκη προσαρμογέα, τοποθετήστε επάνω από το φιαλίδιο προϊόντος και πιέστε σταθερά προς τα κάτω (B) . Ο προσαρμογέας θα κουμπώσει επάνω στο πώμα του φιαλιδίου. Μην αφαιρέσετε τη θήκη προσαρμογέα στο σημείο αυτό.	
5.	Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα με ενέσιμο ύδωρ όρθια, πιέστε το ραβδοειδές έμβολο σύμφωνα με το διάγραμμα και προσαρτήστε τη ράβδο στρέφοντάς την σταθερά με τη φορά του ρολογιού μέσα στο κοχλιωτό πώμα εισχώρησης (C) .	
6.	Κρατώντας τη σύριγγα από τον κύλινδρο, αποσπάστε το πώμα της σύριγγας από το άκρο (D) . Μην αγγίζετε το άκρο της σύριγγας με το χέρι σας ή οποιαδήποτε άλλη επιφάνεια. Θέστε τη σύριγγα κατά μέρος για μελλοντική χρήση.	
7.	Τώρα αφαιρέστε και απορρίψτε τη θήκη προσαρμογέα (E) .	
8.	Προσαρτήστε την προγεμισμένη σύριγγα στον κοχλιωτό προσαρμογέα φιαλιδίου στρέφοντας με τη φορά του ρολογιού (F) .	
9.	Χορηγήστε το αραιωτικό αργά, πιέζοντας το ραβδοειδές έμβολο προς τα μέσα (G) .	
10.	Περιστρέψτε το φιαλίδιο απαλά μέχρι να διαλυθεί όλο το υλικό (H) . Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Βεβαιωθείτε ότι η κόνις διαλύθηκε εντελώς. Ελέγξτε οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μη χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολά.	

11. Κρατήστε το φιαλίδιο όρθιο πάνω από τον προσαρμογέα φιαλιδίου και τη σύριγγα (I). Γεμίστε τη σύριγγα, τραβώντας το έμβολο προς τα έξω, αργά και ήρεμα. Βεβαιωθείτε ότι όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου μεταφέρθηκε στη σύριγγα. Κρατήστε τη σύριγγα σε όρθια θέση και σπρώξτε το έμβολο μέχρι να αφαιρεθεί πλήρως ο αέρας από τη σύριγγα.	
12. Εφαρμόστε μια αιμοστατική ταινία στο χέρι σας.	
13. Καθορίστε το σημείο της ένεσης και καθαρίστε το δέρμα με ένα τολύπιο αλκοόλης και προετοιμάστε το σημείο της ένεσης σε συνθήκες αντισηψίας όπως σας συμβούλεψε ο ιατρός σας.	
14. Τρυπήστε τη φλέβα και στερεώστε τη συσκευή φλεβοκέντησης με ένα έμπλαστρο.	
15. Κρατώντας τον προσαρμογέα φιαλιδίου στη θέση του, αφαιρέστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα φιαλιδίου (ο τελευταίος πρέπει να παραμείνει προσαρτημένος στο φιαλίδιο). Συνδέστε τη σύριγγα στη συσκευή φλεβοκέντησης και βεβαιωθείτε, ότι δεν εισέρχεται αίμα στη σύριγγα (J).	
16. Αφαιρέστε την αιμοστατική ταινία.	
17. Χορηγήστε με ένεση το διάλυμα ενδοφλεβίως για 2 έως 5 λεπτά, προσέχοντας τη θέση της βελόνας. Η ταχύτητα της έγχυσης πρέπει να βασίζεται στην άνεσή σας, αλλά δεν πρέπει να είναι γρηγορότερη από 2 ml ανά λεπτό.	
18. Εάν απαιτείται χορήγηση επιπλέον δόσης, χρησιμοποιήστε μία νέα σύριγγα με προϊόν που έχει ανασυσταθεί όπως περιγράφεται παραπάνω.	
19. Εάν δεν απαιτείται επιπλέον δόση, αφαιρέστε τη συσκευή φλεβοκέντησης και τη σύριγγα. Κρατήστε ένα τολύπιο σφικτά πάνω στο σημείο της ένεσης με τον βραχίονα προτεταμένο για περίπου 2 λεπτά. Τέλος, εφαρμόστε έναν επίδεσμο με μικρή πίεση στο σημείο της ένεσης και δείτε εάν είναι απαραίτητο ένα έμπλαστρο.	

Παράρτημα IV

Επιστημονικά πορίσματα

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Επιστημονικά πορίσματα

Η θεραπεία της συγγενούς αιμορροφιλίας βασίζεται επί του παρόντος στην προφυλακτική ή την κατ' επίκληση θεραπεία υποκατάστασης με τον παράγοντα πήξης VIII (FVIII). Τα προϊόντα με τα οποία γίνεται η θεραπεία υποκατάστασης με FVIII μπορούν γενικά να ενταχθούν σε δύο ευρείες κατηγορίες, στους παραγόμενους από το πλάσμα FVIII (pdFVIII) και στους ανασυνδυασμένους FVIII (rFVIII). Στην Ευρωπαϊκή Ένωση έχει δοθεί άδεια κυκλοφορίας σε ένα ευρύ φάσμα προϊόντων pdFVIII και rFVIII.

Μια σημαντική επιπλοκή της θεραπείας με FVIII είναι η εμφάνιση αλλοαντισωμάτων IgG (αναστολέων) που εξουδετερώνουν τη δραστηριότητα του FVIII, προκαλώντας απώλεια ελέγχου των αιμορραγιών. Η θεραπεία των ασθενών που αναπτύσσουν αναστολές απαιτεί προσεκτικό χειρισμό κατά περίπτωση και μπορεί να εμφανίζεται αντίσταση στη θεραπεία.

Η θεραπεία τόσο με pdFVIII όσο και με rFVIII μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη αναστολέων [που ελέγχεται με τη μέθοδο Nijmegen της ανάλυσης Bethesda και ορίζεται ως $\geq 0,6$ μονάδες Bethesda (BU) για αναστολέα «χαμηλού τίτλου» και >5 BU για αναστολέα «υψηλού τίτλου»].

Η εμφάνιση ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς με αιμορροφιλία A που λαμβάνουν προϊόντα FVIII πραγματοποιείται κυρίως σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (PUP) ή είχαν λάβει προηγουμένως ελάχιστη θεραπεία (MTP) και οι οποίοι εξακολουθούν να βρίσκονται εντός των πρώτων 50 ημερών έκθεσης (ED) στη θεραπεία. Οι αναστολές είναι λιγότερο πιθανό να εμφανιστούν σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (PTP).

Οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αναστολέων μπορούν να ομαδοποιηθούν σε παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία:

- Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή περιλαμβάνουν τον τύπο της μετάλλαξης του γονιδίου F8, τη σοβαρότητα της αιμορροφιλίας, την εθνικότητα, το οικογενειακό ιστορικό ανάπτυξης αναστολέων και πιθανώς τον σχηματισμό HLA-DR (ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων-σχετιζόμενων με το αντιγόνο D).
- Οι παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία περιλαμβάνουν την ένταση της έκθεσης, τον αριθμό των ημερών έκθεσης (ED), την κατ' επίκληση θεραπεία που συνιστά μεγαλύτερο κίνδυνο από την προφύλαξη, ειδικά στο πλαίσιο σημάτων κινδύνου όπως ένα τραύμα ή μια χειρουργική επέμβαση, ενώ η νεαρή ηλικία κατά την πρώτη θεραπεία συνιστά μεγαλύτερο κίνδυνο.

Το αν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των διαφορετικών τύπων προϊόντων υποκατάστασης FVIII παραμένει ασαφές. Οι διαφορές μεταξύ των προϊόντων σε κάθε κατηγορία FVIII και, συνεπώς, οι διαφορικοί κίνδυνοι μεταξύ των μεμονωμένων προϊόντων, είναι αληθοφανείς από βιολογική άποψη. Η κατηγορία pdFVIII αποτελείται από προϊόντα με ή χωρίς παράγοντα Von Willebrand (VWF) και αυτά με VWF περιέχουν ένα φάσμα επιπέδων VWF. Σε ορισμένες πειραματικές μελέτες έχει προταθεί για τον VWF ένας ρόλος προστασίας των επιτόπων FVIII έναντι της αναγνώρισης από τα κύτταρα παρουσίασης αντιγόνου, με αποτέλεσμα τη μείωση της ανοσογονικότητας, αν και αυτό παραμένει σε θεωρητικό επίπεδο. Ο VWF δεν είναι παρών στον rFVIII, αλλά υπάρχει σημαντική ετερογένεια εντός της κατηγορίας rFVIII, για παράδειγμα λόγω της χρήσης διαφορετικών παρασκευαστικών διαδικασιών, με ένα ευρύ φάσμα προϊόντων από διαφορετικούς παρασκευαστές να παράγονται τα τελευταία 20 έτη. Αυτές οι διαφορετικές παρασκευαστικές διαδικασίες (συμπεριλαμβανομένων των διαφορετικών κυτταρικών σειρών που χρησιμοποιούνται για τον σχεδιασμό των προϊόντων rFVIII) μπορούν θεωρητικά να οδηγήσουν σε διαφορετική ανοσογονικότητα.

Τον Μάιο του 2016, μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή που είχε ως στόχο τη μελέτη της επίπτωσης των αναστολέων στις δύο κατηγορίες (προϊόντα pdFVIII έναντι

προϊόντων rFVIII) δημοσιεύτηκε στο New England Journal of Medicine¹. Η εν λόγω δοκιμή, γνωστή ως μελέτη SIPPET («Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers») διενεργήθηκε προκειμένου να αξιολογηθεί ο σχετικός κίνδυνος των αναστολέων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με pdFVIII συγκριτικά με rFVIII. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με προϊόντα rFVIII είχαν κατά 87% μεγαλύτερη επίπτωση όλων των αναστολέων σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με pdFVIII (που περιείχε VWF) (λόγος κινδύνου, 1,87, ΔΕ 95%, 1,17 έως 2,96).

Στις 6 Ιουλίου 2016, κινήθηκε από το Paul-Ehrlich-Institut στη Γερμανία μια διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK ως αποτέλεσμα των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζητήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) η αξιολόγηση της πιθανής επίπτωσης των αποτελεσμάτων της μελέτης SIPPET στις άδειες κυκλοφορίας των σχετικών προϊόντων FVIII και η έκδοση σύστασης σχετικά με το αν αυτές θα πρέπει να διατηρηθούν, να μεταβληθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν και αν θα πρέπει να εφαρμοστούν δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου. Η παραπομπή εστιάζει στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία.

Εκτός από την πρόσφατη δημοσίευση σχετικά με τη μελέτη SIPPET, από τους κατόχους αδείας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ζητήθηκε η αξιολόγηση της πιθανής επίπτωσης των αποτελεσμάτων της εν λόγω μελέτης και άλλων σχετικών δεδομένων ασφάλειας αναφορικά με την ανάπτυξη αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία στις άδειες κυκλοφορίας των δικών τους προϊόντων FVIII συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης του ενδεχομένου ανάληψης δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Οι κύριοι συγγραφείς της μελέτης SIPPET κλήθηκαν επίσης να απαντήσουν σε μια λίστα ερωτημάτων σχετικά με τις μεθόδους της μελέτης και τα ευρήματα της μελέτης, και να παρουσιάσουν τα συμπεράσματά τους στη συνεδρίαση ολομέλειας της PRAC τον Φεβρουάριο του 2017. Οι πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τους κύριους συγγραφείς της μελέτης SIPPET κατά τη διάρκεια της παραπομπής επίσης ελήφθησαν υπόψη από την PRAC για την εξαγωγή των συμπερασμάτων της.

Κλινική συζήτηση

Δημοσιευμένες μελέτες παρατήρησης

Οι αποκρίσεις των ΚΑΚ αναφέρονταν σε μια σειρά δημοσιευμένων μελετών παρατήρησης (μεταξύ άλλων των CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), οι οποίες επιδίωκαν την αξιολόγηση τυχόν διαφορικών κινδύνων ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των κατηγοριών των pdFVIII και rFVIII, καθώς και τυχόν διαφορικών κινδύνων ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των προϊόντων της κατηγορίας rFVIII.

Οι εν λόγω μελέτες έχουν αποδώσει διαφορετικά αποτελέσματα και πάσχουν από τους περιορισμούς των μελετών παρατήρησης και συγκεκριμένα από πιθανό συστηματικό σφάλμα επιλογής. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων είναι πολυπαραγοντικός (εκτός από οποιονδήποτε υποτιθέμενο ειδικό για το προϊόν κίνδυνο) και τέτοιες μελέτες δεν είχαν πάντα τη δυνατότητα συλλογής πληροφοριών σχετικά με συναφείς συμμεταβλητές και ανάλογης προσαρμογής των αναλύσεων. Η υπολειπόμενη σύγχυση αποτελεί αναπόφευκτα μια σημαντική αβεβαιότητα. Επιπλέον, με την πάροδο του χρόνου έχουν υπάρξει αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής μεμονωμένων προϊόντων και αλλαγές στα θεραπευτικά σχήματα μεταξύ των κέντρων των μελετών, ως εκ τούτου η «όμοια» σύγκριση μεταξύ των προϊόντων δεν είναι πάντα δυνατή. Οι παράγοντες αυτοί καθιστούν απαιτητικό τον έλεγχο τέτοιων μελετών καθώς και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

¹ F. Peyvandi et al. "A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A" N Engl J Med. 2016 May 26;374(21):2054-64)

Στη μελέτη CANAL² δεν εντοπίστηκαν αποδεικτικά στοιχεία διαφορών κατηγορίας, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων pdFVIII με σημαντικές ποσότητες παράγοντα Willebrand. Για «κλινικά σχετικούς» αναστολείς, ο προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου ήταν 0,7 (ΔΕ 95% 0,4-1,1) και για αναστολείς υψηλού τίτλου (≥ 5 BU) ήταν 0,8 (ΔΕ 95% 0,4-1,3).

Στη μελέτη RODIN/Pednet³ επίσης δεν εντοπίστηκαν αποδεικτικά στοιχεία διαφορών κατηγορίας ως προς τον κίνδυνο αναστολέων μεταξύ όλων των pdFVIII έναντι όλων των rFVIII. Για «κλινικά σχετικούς» αναστολείς, ο προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου ήταν 0,96 (ΔΕ 95% 0,62-1,49) και για αναστολείς υψηλού τίτλου (≥ 5 BU/ml) ήταν 0,95 (ΔΕ 95% 0,56-1,61). Ωστόσο, στη μελέτη εντοπίστηκαν αποδεικτικά στοιχεία αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων (όλα τα προϊόντα και αυξημένου τίτλου) για τον 2^{ης} γενιάς rFVIII οκτοκόγη άλφα (Kogenate FS/Helixate NexGen) σε σύγκριση με τον 3^{ης} γενιάς rFVIII οκτοκόγη άλφα (βάσει δεδομένων μόνο για το Advate).

Παρόμοια με τη μελέτη RODIN/Pednet, στη μελέτη UKHCDO εντοπίστηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος αναστολέων (όλα τα προϊόντα και αυξημένου τίτλου) για το Kogenate FS/Helixate NexGen (2^{ης} γενιάς rFVIII) σε σύγκριση με το Advate (3^{ης} γενιάς rFVIII). Αν και αυτό κατέστη μη σημαντικό όταν οι ασθενείς του Ηνωμένου Βασιλείου (οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν επίσης στη μελέτη RODIN/Pednet) αποκλείστηκαν. Υπήρξαν επίσης αποδεικτικά στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο με το Refacto AF (ένας ακόμη 3^{ης} γενιάς rFVIII) έναντι του Advate, αλλά μόνο για την ανάπτυξη όλων των αναστολέων. Όμοια με τη μελέτη UKHCDO, στη μελέτη FranceCoag επίσης δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντικός αυξημένος κίνδυνος για οποιαδήποτε από τα προϊόντα rFVIII έναντι του Advate όταν οι Γάλλοι ασθενείς (επίσης συμμετείχαν στη μελέτη RODIN/Pednet) αποκλείστηκαν.

Πριν από την τρέχουσα παραπομπή, σημειώθηκε ότι η PRAC είχε ήδη εξετάσει τις συνέπειες των μελετών RODIN/Pednet, UKHCDO και FranceCoag για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ των προϊόντων FVIII. Το 2013, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματα της μελέτης RODIN/Pednet δεν ήταν επαρκώς αξιόπιστα ώστε να υποστηρίξουν το συμπέρασμα ότι το Kogenate FS/Helixate NexGen συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων του παράγοντα VIII σε σύγκριση με άλλα προϊόντα. Το 2016, η PRAC εξέτασε τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης και των τριών μελετών (RODIN/Pednet, UKHCDO και FranceCoag) και πάλι αποφάνθηκε ότι τα τρέχοντα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία δεν επιβεβαιώνουν ότι το Kogenate Bayer/Helixate NexGen συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αναστολέων του παράγοντα VIII, σε σύγκριση με άλλα προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.

Μελέτες χρηματοδοτούμενες από τον ΚΑΚ

Οι ΚΑΚ παρείχαν μια ανάλυση ανάπτυξης αναστολέων χαμηλού και υψηλού τίτλου σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με σοβαρή αιμορροφιλία Α (FVIII < 1%) από όλες τις κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης που διεξήχθησαν με τα προϊόντα τους, καθώς και μια κρίσιμη εξέταση των περιορισμών των μελετών αυτών.

Τα δεδομένα προήλθαν από ένα πολύ ευρύ φάσμα ετερογενών μελετών για όλα τα προϊόντα και διαχρονικά. Πολλές από τις εν λόγω μελέτες ήταν μικρές και δεν σχεδιάστηκαν ειδικά για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α, που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Οι μελέτες ήταν κυρίως μονού σκέλους και δεν παρέχουν δεδομένα για τη διεξαγωγή συγκριτικής ανάλυσης (είτε μεταξύ των pdFVIII και rFVIII ως σύγκριση κατηγοριών είτε εντός της κατηγορίας rFVIII). Ωστόσο, οι γενικές εκτιμήσεις των ποσοστών αναστολέων από τις μελέτες αυτές για μεμονωμένα προϊόντα είναι γενικά σύμφωνες με τα ευρήματα από μεγάλες μελέτες παρατήρησης.

Στην περίπτωση των μεγαλύτερων και πιο σχετικών μελετών για τα προϊόντα pdFVIII, τα ποσοστά αναστολέων που παρατηρήθηκαν (συχνά χωρίς να αναφέρεται ότι πρόκειται για υψηλού ή χαμηλού

² <http://www.bloodjournal.org/content/109/11/4648.full.pdf>

³ Gouw SC et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9. - <http://www.bloodjournal.org/content/121/20/4046.full.pdf>

τίτλου) κυμαίνονταν από 3,5 έως 33%, με τα περισσότερα γύρω στο 10-25%. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις παρασχέθηκαν λίγες πληροφορίες σχετικά με τις μεθόδους, τους πληθυσμούς των ασθενών και τη φύση των αναστολέων για την αξιολόγηση των πληροφοριών στο πλαίσιο των πιο πρόσφατων δημοσιευμένων δεδομένων. Για τα περισσότερα προϊόντα rFVIII, διατίθενται πιο πρόσφατες και σχετικότερες πληροφορίες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία. Τα ποσοστά αναστολέων στις εν λόγω μελέτες κυμαίνονται από 15 έως 38% για όλους τους αναστολείς και από 9 έως 22,6% για αναστολείς υψηλού τίτλου, δηλαδή εντός του εύρους συχνότητας «πολύ συχνή».

Η PRAC εξέτασε επίσης τα ενδιάμεσα αποτελέσματα, που υποβλήθηκαν από τους KAK, από εν εξελίξει μελέτες από την CSL (CRD019_5001) και την Bayer (Leopold KIDS, 13400, μέρος B.).

Επιπλέον, η PRAC εξέτασε κλινικές δοκιμές και επιστημονική βιβλιογραφία για *de novo* αναστολές σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία. Η ανάλυση κατέδειξε ότι η συχνότητα ανάπτυξης αναστολέων είναι πολύ χαμηλότερη σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία συγκριτικά με όσους δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία. Τα διαθέσιμα δεδομένα κατέδειξαν ότι σε πολλές μελέτες συμπεριλαμβανομένου του μητρώου EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System, Ευρωπαϊκό Σύστημα Επιτήρησης Ασφάλειας Ασθενών με Αιμορροφιλία) (Iorio A, 2017⁴, Fischer K, 2015⁵) η συχνότητα θα μπορούσε να κατηγοριοποιηθεί ως «όχι συχνή».

Η μελέτη SIPPET

Η μελέτη SIPPET ήταν μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, πολυεθνική δοκιμή διερεύνησης της επίπτωσης των εξουδετερωτικών αλλοαντισωμάτων σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή αιμορροφιλία A (συγκέντρωση FVIII στο πλάσμα <1%) με χρήση συμπυκνωμάτων pdFVIII ή rFVIII. Οι επιλέξιμοι ασθενείς (ηλικία <6 ετών, άρρενες, σοβαρή αιμορροφιλία A, χωρίς προηγούμενη θεραπεία με οποιοδήποτε συμπύκνωμα FVIII ή μόνο ελάχιστη θεραπεία με συστατικά αίματος) συμπεριλήφθηκαν από 42 κέντρα. Οι κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις που αξιολογήθηκαν στη μελέτη ήταν η επίπτωση όλων των αναστολέων ($\geq 0,4$ BU/ml) και η επίπτωση των αναστολέων υψηλού τίτλου (≥ 5 BU/ml), αντίστοιχα.

Αναστολές αναπτύχθηκαν σε 76 ασθενείς, 50 από τους οποίους είχαν αναστολές υψηλού τίτλου (≥ 5 BU). Αναστολές αναπτύχθηκαν σε 29 από τους 125 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με pdFVIII (20 ασθενείς είχαν αναστολές υψηλού τίτλου) και σε 47 από τους 126 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με rFVIII (30 ασθενείς είχαν αναστολές υψηλού τίτλου). Η αθροιστική επίπτωση όλων των αναστολέων ήταν 26,8% [διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) 95%, 18,4 έως 35,2] με pdFVIII και 44,5% (ΔΕ 95%, 34,7 έως 54,3) με rFVIII. Η αθροιστική επίπτωση των αναστολέων υψηλού τίτλου ήταν 18,6% (ΔΕ 95%, 11,2 έως 26,0) και 28,4% (ΔΕ 95%, 19,6 έως 37,2), αντίστοιχα. Στα μοντέλα παλινδρόμησης Cox για τα πρωτεύοντα τελικά σημεία όλων των αναστολέων, ο rFVIII συνδέθηκε με επίπτωση υψηλότερη κατά 87% από τον pdFVIII (λόγος κινδύνου, 1,87, ΔΕ 95%, 1,17 έως 2,96). Η εν λόγω σύνδεση παρατηρήθηκε σταθερά στην πολυκριτηριακή ανάλυση. Για αναστολές υψηλού τίτλου, ο λόγος κινδύνου ήταν 1,69 (ΔΕ 95%, 0,96 έως 2,98).

Ad hoc συνεδρίαση ομάδας εμπειρογνομόνων

⁴ Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov T, Mauser-Bunschoten E, Mingot-Castellano ME0, Ozdemir N1, Pabinger I, Parra R1, Pasi J, Peerlinck K, Rauch A6, Roussel-Robert V, Serban M, Tagliaferri A, Windyga J, Zanoni E: Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia*. 2017 Mar;23(2):255-263. doi: 10.1111/hae.13167. Epub 2017 Feb 15.

⁵ Fischer K, Lassila R, Peyvandif F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Gilman E, Makris M; EUHASS participants Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015 May;113(5):968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8.

Η PRAC εξέτασε τις απόψεις που εξέφρασαν οι εμπειρογνώμονες κατά τη διάρκεια μιας ad hoc συνεδρίασης. Η ομάδα των εμπειρογνώμωνων υποστήριξε ότι οι σχετικές διαθέσιμες πηγές δεδομένων είχαν ληφθεί υπόψη. Η ομάδα των εμπειρογνώμωνων θεώρησε ότι χρειάζονται περαιτέρω δεδομένα προκειμένου να τεκμηριωθεί εάν υπάρχουν κλινικά σχετικές διαφορές στη συχνότητα ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ διαφορετικών προϊόντων του παράγοντα VIII και ότι, κατ' αρχήν, τέτοια δεδομένα θα πρέπει να συλλέγονται ξεχωριστά για τα μεμονωμένα προϊόντα, καθώς ο βαθμός ανοσογονικότητας θα είναι δύσκολο να γενικευτεί στις κατηγορίες των προϊόντων (δηλαδή, στα ανασυνδυασμένα έναντι των παραγόμενων από το πλάσμα).

Οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν επίσης ότι ο βαθμός ανοσογονικότητας διαφορετικών προϊόντων συνολικά περιγράφηκε με επάρκεια, με τις τροποποιήσεις στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) που προτάθηκαν από την PRAC να υπογραμμίζουν την κλινική συνάφεια της ανάπτυξης αναστολέων (συγκεκριμένα αναστολέων χαμηλού τίτλου συγκριτικά με αναστολείς υψηλού τίτλου), καθώς και την «πολύ συχνή» συχνότητα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπείας και την «όχι συχνή» σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενης θεραπείας. Οι εμπειρογνώμονες επίσης πρότειναν μελέτες που θα μπορούσαν περαιτέρω να χαρακτηρίσουν τις ιδιότητες ανοσογονικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων με παράγοντα VIII (π.χ. μηχανιστικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης).

Συζήτηση

Η PRAC έκρινε ότι, ως προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη, η SIPPET απέφυγε πολλούς από τους σχεδιαστικούς περιορισμούς των μελετών παρατήρησης και των μελετών που βασίζονται σε μητρώο και έχουν διεξαχθεί ως τώρα για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπείας. Ωστόσο η PRAC εκτιμά ότι υπάρχουν αβεβαιότητες αναφορικά με τα ευρήματα της μελέτης SIPPET, οι οποίες αποκλείουν το συμπέρασμα ότι υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπείας με προϊόντα rFVIII σε σύγκριση με τα προϊόντα rdFVIII που μελετήθηκαν στην εν λόγω κλινική δοκιμή, όπως περιγράφεται παρακάτω:

- Η ανάλυση SIPPET δεν επιτρέπει την εξαγωγή ειδικών για το προϊόν συμπερασμάτων καθώς σχετίζεται μόνο με έναν μικρό αριθμό συγκεκριμένων προϊόντων FVIII. Η μελέτη δεν σχεδιάστηκε ούτε διέθετε την ισχύ να παράγει επαρκή, ειδικά για το προϊόν δεδομένα και, επομένως, να εξάγει συμπεράσματα σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα. Συγκεκριμένα, μόνο 13 ασθενείς (10% του σκέλους FVIII) έλαβαν ένα προϊόν rFVIII τρίτης γενιάς. Ωστόσο, παρά την έλλειψη αξιόπιστων αποδεικτικών στοιχείων για υποστήριξη των διαφορικών κινδύνων μεταξύ των προϊόντων rFVIII, οι διαφορετικοί κίνδυνοι δεν μπορούν να αποκλειστούν, καθώς πρόκειται για μια ετερογενή κατηγορία προϊόντων με διαφορές ως προς τη σύσταση και τις μορφοποιήσεις. Συνεπώς, υπάρχει μεγάλος βαθμός αβεβαιότητας γύρω από την επέκταση των ευρημάτων της δοκιμής SIPPET στο σύνολο της κατηγορίας rFVIII, ειδικά για τα προϊόντα rFVIII στα οποία χορηγήθηκε πιο πρόσφατα άδεια κυκλοφορίας και δεν συμπεριλήφθηκαν στη δοκιμή SIPPET.
- Η μελέτη SIPPET εμφανίζει μεθοδολογικούς περιορισμούς, με συγκεκριμένη αβεβαιότητα γύρω από το αν η διαδικασία τυχαιοποίησης (μέγεθος ομάδας 2) μπορεί να έχει εισαγάγει ένα τυπικό σφάλμα επιλογής στη μελέτη.
- Υπήρξαν, επίσης, αποκλίσεις από το τελικό πρωτόκολλο και το σχέδιο στατιστικής ανάλυσης. Από στατιστικής πλευράς, οι ανησυχίες περιλαμβάνουν το γεγονός ότι δεν έχει δημοσιευτεί προκαθορισμένη κύρια ανάλυση και το γεγονός ότι η μελέτη τερματίστηκε πρώιμα μετά τη δημοσίευση της μελέτης RODIN υποδεικνύοντας ότι το Kogenate FS ενδέχεται να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού αναστολέων. Αν και αυτό δεν θα μπορούσε να αποτραπεί, ο πρώιμος τερματισμός μιας δοκιμής ανοικτής επισήμανσης αυξάνει την

πιθανότητα του τυπικού σφάλματος ερευνητή και υπερβολικής αύξησης της πιθανότητας εντοπισμού μιας επίδρασης που δεν είναι παρούσα.

- Τα θεραπευτικά σχήματα στην ΕΕ διαφέρουν από αυτά της μελέτης SIPPET. Επομένως, η συνάφεια για την κλινική πρακτική στη Ευρωπαϊκή Ένωση (και συνεπώς για τα προϊόντα που υπόκεινται στην εν λόγω διαδικασία) είναι αμφισβητούμενη. Δεν είναι βέβαιο εάν τα ευρήματα της SIPPET μπορούν να επεκταθούν στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία στην τρέχουσα κλινική πρακτική στην Ευρωπαϊκή Ένωση, καθώς ο τύπος και η ένταση θεραπείας έχουν προταθεί ως παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αναστολέων σε προηγούμενες μελέτες. Είναι σημαντικό ότι οι ΠΧΠ στην ΕΕ δεν περιλαμβάνουν τροποποιημένη προφύλαξη (όπως ορίζεται στη μελέτη SIPPET) ως εγκεκριμένη δοσολογία και η επίπτωση της εμφανούς ανισορροπίας των μη καθορισμένων άλλων συνδυασμών των τύπων θεραπείας στα ευρήματα της SIPPET είναι ασαφής. Συνεπώς, παραμένει αβέβαιο το αν ο ίδιος διαφορικός κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων που παρατηρείται στη μελέτη SIPPET θα ήταν εμφανής σε πληθυσμούς ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία κατά την ιατρική περίθαλψη ρουτίνας σε άλλες χώρες όπου ο τύπος θεραπείας (δηλαδή η κύρια προφύλαξη) διαφέρει από αυτόν της μελέτης. Τα πρόσθετα διευκρινιστικά σημεία που παρασχέθηκαν από τους συγγραφείς της SIPPET δεν επιλύουν πλήρως αυτήν την αβεβαιότητα.

Έχοντας λάβει υπόψη τα προαναφερόμενα αποτελέσματα της SIPPET, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και όλες τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ, καθώς και τις απόψεις των εμπειρογνομόνων, όπως εκφράστηκαν στην *ad-hoc* συνεδρίαση των ειδικών, η PRAC κατέληξε στο εξής συμπέρασμα:

- Η ανάπτυξη αναστολέων αποτελεί αναγνωρισμένο κίνδυνο τόσο για τα προϊόντα pdFVIII όσο και για τα προϊόντα rFVIII. Αν και οι κλινικές μελέτες για ορισμένα μεμονωμένα προϊόντα έχουν αναγνωρίσει περιορισμένους αριθμούς περιπτώσεων ανάπτυξης αναστολέων, αυτές είναι συνήθως μικρές μελέτες με μεθοδολογικούς περιορισμούς ή μελέτες που δεν έχουν σχεδιαστεί επαρκώς για την αξιολόγηση του εν λόγω κινδύνου.
- Τα προϊόντα FVIII είναι ετερογενή και η αληθοφάνεια των διαφορετικών ποσοστών ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ μεμονωμένων προϊόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί.
- Μεμονωμένες μελέτες έχουν αναγνωρίσει ένα ευρύ φάσμα ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των προϊόντων, αλλά η απευθείας συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων των μελετών είναι αμφισβητήσιμη βάσει της ποικιλίας των μεθόδων των μελετών και των πληθυσμών των ασθενών διαχρονικά.
- Η μελέτη SIPPET δεν σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα και συμπεριέλαβε περιορισμένο αριθμό προϊόντων FVIII. Λόγω της ετερογένειας μεταξύ των προϊόντων, υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα στην επέκταση των ευρημάτων των μελετών που αξιολόγησαν μόνο τις επιδράσεις της κατηγορίας σε μεμονωμένα προϊόντα και ειδικά σε προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων στα οποία χορηγήθηκε πιο πρόσφατα άδεια κυκλοφορίας) τα οποία δεν συμπεριλαμβάνονται σε τέτοιες μελέτες.
- Τέλος, η PRAC σημείωσε ότι, μέχρι σήμερα, οι περισσότερες μελέτες αξιολόγησης του διαφορικού κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των κατηγοριών των προϊόντων FVIII πάσχουν από μια ποικιλία δυνητικών μεθοδολογικών περιορισμών και βάσει των διαθέσιμων δεδομένων που εξετάστηκαν δεν υπάρχουν σαφή και συνεκτικά αποδεικτικά στοιχεία που να υποδεικνύουν διαφορές στον σχετικό κίνδυνο μεταξύ των κατηγοριών των προϊόντων FVIII. Συγκεκριμένα, τα ευρήματα από τη μελέτη SIPPET, καθώς και αυτά από τις μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και τις μελέτες παρατήρησης που συμπεριλήφθηκαν στις αποκρίσεις των ΚΑΚ δεν επαρκούν ώστε να επιβεβαιώσουν οποιεσδήποτε συνεκτικές στατιστικά και κλινικά

σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των κατηγοριών προϊόντων rFVIII και pdFVIII.

Βάσει των ανωτέρω, η PRAC συνέστησε τις ακόλουθες επικαιροποιήσεις στις παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1 της ΠΧΠ καθώς και στις παραγράφους 2 και 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης για τα προϊόντα FVIII που ενδείκνυνται για τη θεραπεία και προφύλαξη από την αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα VIII):

- Η παραγράφος 4.4 της ΠΧΠ θα πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει μια προειδοποίηση σχετικά με την κλινική σημασία της παρακολούθησης ασθενών για ανάπτυξη αναστολέων του FVIII (συγκεκριμένα, μια προειδοποίηση σχετικά με τις κλινικές επιπτώσεις των αναστολέων χαμηλού έναντι υψηλού τίτλου).
- Όσον αφορά τις παραγράφους 4.8 και 5.1 της ΠΧΠ, η PRAC σημείωσε ότι αρκετά προϊόντα FVIII επί του παρόντος περιλαμβάνουν αναφορές σε δεδομένα από αποτελέσματα μελετών που δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικού συμπεράσματος σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα. Καθώς τα αποδεικτικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι όλα τα προϊόντα ανθρώπινου FVIII ενέχουν έναν κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων, τέτοιες δηλώσεις θα πρέπει να αφαιρεθούν. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν μια συχνότητα ανάπτυξης αναστολέων FVIII εντός της συχνότητας «πολύ συχνή» και «όχι συχνή» για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία και για ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία, αντίστοιχα, συνεπώς η PRAC συνιστά η ΠΧΠ να ευθυγραμμίζεται με αυτές τις συχνότητες εκτός εάν δικαιολογείται από δεδομένα ειδικά για το προϊόν. Για προϊόντα για τα οποία η παράγραφος 4.2 περιέχει την ακόλουθη δήλωση για τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία: «*Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του {Εμπορική} ονομασία} σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.* >»), η παραπάνω συχνότητα για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία δεν θα πρέπει να εφαρμοστεί. Σχετικά με την παράγραφο 5.1, οποιαδήποτε αναφορά σε μελέτες ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία και σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία θα πρέπει να διαγραφεί εκτός εάν οι μελέτες διεξήχθησαν σύμφωνα με το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας ή οι μελέτες παρέχουν αξιόπιστα αποδεικτικά στοιχεία για συχνότητα αναστολέων στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία μικρότερη από «πολύ συχνή» ή για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία, διαφορετική από «όχι συχνή» (όπως περιγράφεται στα συνημμένα των αναφορών αξιολόγησης της PRAC).

Πλέον της αξιολόγησης του συνόλου των αποκρίσεων που υποβλήθηκαν από τον KAK για τη σουσοκτοκόνη άλφα (Obizur), η PRAC έκρινε ότι η έκβαση της διαδικασίας παραπομπής βάσει του εν λόγω άρθρου 31 δεν ισχύει για το συγκεκριμένο προϊόν, λαμβάνοντας υπόψιν την ένδειξη του Obizur (επίκτητη αιμορροφιλία Α λόγω ανασταλτικών αντισωμάτων έναντι του ενδογενούς FVIII) και του διαφορετικού πληθυσμού-στόχου.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Βάσει των τρεχόντων αποδεικτικών στοιχείων από τη μελέτη SIPPET, καθώς και των δεδομένων από τις μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης που περιλαμβάνονται στις αποκρίσεις των KAK, και των απόψεων που εκφράστηκαν από τους εμπειρογνώμονες κατά την *ad hoc* συνεδρίασή τους, η PRAC συμφώνησε ότι τα τρέχοντα αποδεικτικά στοιχεία δεν παρέχουν σαφή και συνεκτικά στοιχεία οποιωνδήποτε στατιστικά και κλινικά σημαντικών διαφορών ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των προϊόντων rFVIII και pdFVIII. Δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον ρόλο του VWF στην προστασία έναντι της ανάπτυξης αναστολέων.

Με δεδομένο το ότι τα εν λόγω προϊόντα είναι ετερογενή, δεν αποκλείεται τα μεμονωμένα προϊόντα να συνδεθούν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναστολών σε εν εξελίξει ή μελλοντικές μελέτες σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.

Στις μεμονωμένες μελέτες, μεταξύ των προϊόντων αναγνωρίστηκε ένα ευρύ φάσμα συχνότητας αναστολών σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και η μελέτη SIPPET δεν σχεδιάστηκε ώστε να κάνει διάκριση μεταξύ των μεμονωμένων προϊόντων σε κάθε κατηγορία. Λόγω των πολύ διαφορετικών μεθόδων μελέτης και πληθυσμών ασθενών που έχουν μελετηθεί διαχρονικά και της ασυμφωνίας των ευρημάτων μεταξύ των μελετών, η PRAC διαπίστωσε ότι το σύνολο των αποδεικτικών στοιχείων δεν υποστηρίζει το συμπέρασμα ότι τα φάρμακα του ανασυνδυασμένου παράγοντα FVIII, ως κατηγορία, ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αναστολών από την κατηγορία προϊόντων που παράγονται από το πλάσμα.

Εξάλλου, η PRAC σημείωσε ότι αρκετά προϊόντα FVIII επί του παρόντος περιλαμβάνουν στις πληροφορίες προϊόντος αναφορές σε δεδομένα από αποτελέσματα μελετών που δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ενός οριστικού συμπεράσματος σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αναστολών για μεμονωμένα προϊόντα. Καθώς τα αποδεικτικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι όλα τα προϊόντα του ανθρώπινου παράγοντα FVIII ενέχουν έναν κίνδυνο ανάπτυξης αναστολών, εντός της συχνότητας «πολύ συχνή» και «όχι συχνή» για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, αντίστοιχα, η PRAC συνιστά η ΠΧΠ να ευθυγραμμίζεται με αυτές τις συχνότητες εκτός εάν δικαιολογείται από δεδομένα ειδικά για το προϊόν.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων του παράγοντα VIII που ενδείκνυνται για τη θεραπεία και την προφύλαξη από αιμορραγία των ασθενών με αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα VIII), παραμένει θετική με την επιφύλαξη των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος (παράγραφος 4.4, 4.8 και 5.1 της ΠΧΠ).

Διαδικασία επανεξέτασης

Μετά την έκδοση της σύστασης της PRAC κατά τη διάρκεια της συνεδριάσής της τον Μάιο του 2017, ο KAK, LFB Biomedicaments, εξέφρασε τη διαφωνία του ως προς την αρχική σύσταση της PRAC.

Λαμβάνοντας υπόψη την αναλυτική αιτιολόγηση του KAK, η PRAC διεξήγαγε νέα αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων στο πλαίσιο της διαδικασίας επανεξέτασης.

Συζήτηση στους κόλπους της PRAC σχετικά με τους λόγους επανεξέτασης

Η μελέτη SIPPET δεν σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολών για μεμονωμένα προϊόντα και συμπεριέλαβε περιορισμένο αριθμό προϊόντων FVIII. Λόγω της ετερογένειας μεταξύ των προϊόντων, υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα στην επέκταση των ευρημάτων των μελετών που αξιολόγησαν μόνο τις επιδράσεις της κατηγορίας σε μεμονωμένα προϊόντα και ειδικά σε προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων στα οποία χορηγήθηκε πιο πρόσφατα άδεια κυκλοφορίας) τα οποία δεν συμπεριλαμβάνονται σε τέτοιες μελέτες. Τα ευρήματα από τη μελέτη SIPPET, καθώς και αυτά από τις μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και τις μελέτες παρατήρησης δεν επαρκούν ώστε να επιβεβαιώσουν οποιεσδήποτε συνεκτικές στατιστικά και κλινικά σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολών μεταξύ των κατηγοριών προϊόντων rFVIII και pdFVIII.

Συνολικά, η PRAC διατηρεί τα συμπεράσματά της ότι οι τυποποιημένες πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα για τα προϊόντα FVIII σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία θα πρέπει να αντικατοπτρίζονται στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ, εκτός εάν ένα άλλο εύρος συχνότητας για ένα συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν

καταδεικνύεται από αξιόπιστες κλινικές μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα θα συνοψίζονταν στην παράγραφο 5.1.

Διαβούλευση με εμπειρογνώμονες

Η PRAC διαβουλευτήκε με εμπειρογνώμονες σε μια ad-hoc συνεδρίαση σχετικά με ορισμένες πτυχές της λεπτομερούς αιτιολόγησης που υποβλήθηκε από την LFB Biomedicaments.

Συνολικά, η ομάδα εμπειρογνομώνων υποστήριξε τα αρχικά συμπεράσματα της PRAC και συμφώνησε ότι οι προτεινόμενες πληροφορίες προϊόντος παρέχουν ένα επαρκές επίπεδο πληροφοριών με σκοπό τη σωστή ενημέρωση των ιατρών που συνταγογραφούν και των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων. Δεν συστήθηκε περαιτέρω ενημέρωση σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων πέραν των πληροφοριών προϊόντος ή τη λήψη τυχόν επιπρόσθετων δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Η ομάδα συμφώνησε επίσης ότι ειδικά δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα των αναστολέων για κάθε προϊόν δεν θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην ΠΧΠ, καθώς οι διαθέσιμες μελέτες δεν διαθέτουν επαρκή ισχύ ώστε να εξαγουν ακριβή συμπεράσματα σχετικά με την απόλυτη συχνότητα για κάθε προϊόν ή για τη σχετική συχνότητα των αναστολέων μεταξύ των προϊόντων.

Οι εμπειρογνώμονες υπογράμμισαν ότι θα πρέπει να ενθαρρύνεται η συνεργασία μεταξύ ακαδημαϊκής κοινότητας, βιομηχανίας και ρυθμιστικών αρχών προκειμένου να συλλέγονται εναρμονισμένα δεδομένα μέσω των μητρώων.

Συμπεράσματα της PRAC

Συμπερασματικά, επιπλέον της αρχικής αξιολόγησης και της διαδικασίας επανεξέτασης, η PRAC διατηρεί το συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παραγόμενο από το ανθρώπινο πλάσμα και ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII παραμένει θετική με την επιφύλαξη των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος (παράγραφος 4.4, 4.8 και 5.1 της ΠΧΠ).

Την 1^η Σεπτεμβρίου 2017, η PRAC εξέδωσε σύσταση, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CHMP σύμφωνα με το άρθρο 107 της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK που είναι αποτέλεσμα δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παραγόμενο από το ανθρώπινο πλάσμα και ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII (βλ. παράρτημα I και παράρτημα A).
- Η PRAC έλαβε υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων για τις κατηγορίες των προϊόντων ανασυνδυασμένου και παραγόμενου από το πλάσμα FVIII, σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (PUP). Στα εν λόγω δεδομένα συμπεριλαμβάνονταν δημοσιευμένη βιβλιογραφία (μελέτη SIPPET⁶), δεδομένα που παρήχθησαν σε μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και μια σειρά μελετών παρατήρησης που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που παρήχθησαν σε μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες κοόρτης, δεδομένα που υποβλήθηκαν από τις εθνικές αρμόδιες αρχές των κρατών μελών της ΕΕ, καθώς και αποκρίσεις που παρασχέθηκαν από τους συγγραφείς της μελέτης SIPPET. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη την αιτιολόγηση που υποβλήθηκε από την LFB Biomedicaments ως βάση για το αίτημά της για επανεξέταση της σύστασης της PRAC και τις

⁶ Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. The New England journal of medicine 2016 May 26;374(21):2054-64

απόψεις που εκφράστηκαν σε δύο συνεδριάσεις εμπειρογνομόνων που έλαβαν χώρα στις 22 Φεβρουαρίου και στις 3 Αυγούστου 2017.

- Η PRAC σημείωσε ότι η μελέτη SIPPET δεν σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα και συμπεριέλαβε περιορισμένο αριθμό προϊόντων FVIII συνολικά. Λόγω της ετερογένειας μεταξύ των προϊόντων, υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα στην επέκταση των ευρημάτων των μελετών που αξιολόγησαν μόνο τις επιδράσεις της κατηγορίας σε μεμονωμένα προϊόντα και ειδικά σε προϊόντα τα οποία δεν συμπεριλαμβάνονται σε τέτοιες μελέτες.
- Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη το γεγονός ότι οι μελέτες που διεξήχθησαν μέχρι σήμερα πάσχουν από μια ποικιλία μεθοδολογικών περιορισμών και ότι, συνολικά, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων δεν υπάρχουν σαφή και συνεκτικά αποδεικτικά στοιχεία που να υποδεικνύουν διαφορές στους σχετικούς κινδύνους μεταξύ των κατηγοριών των προϊόντων FVIII. Συγκεκριμένα, τα ευρήματα από τη μελέτη SIPPET, καθώς και αυτά από τις μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και τις μελέτες παρατήρησης που συμπεριλήφθηκαν στις απαντήσεις του KAK δεν επαρκούν ώστε να επιβεβαιώσουν οποιεσδήποτε συνεκτικές στατιστικά και κλινικά σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των κατηγοριών προϊόντων rFVIII και pdFVIII. Με δεδομένο το ότι τα εν λόγω προϊόντα είναι ετερογενή, δεν αποκλείεται τα μεμονωμένα προϊόντα να συνδεθούν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων σε εν εξελίξει ή μελλοντικές μελέτες σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.
- Η PRAC σημείωσε ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των προϊόντων παράγοντα VIII όπως ενδεικνύονται στη θεραπεία και την προφύλαξη από την αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α έχουν τεκμηριωθεί. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC έκρινε ότι οι επικαιροποιήσεις της ΠΧΠ για τα προϊόντα FVIII είναι δικαιολογημένες: η παράγραφος 4.4 θα πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει μια προειδοποίηση σχετικά με την κλινική σημασία της παρακολούθησης των ασθενών για ανάπτυξη αναστολέων του FVIII. Όσον αφορά τις παραγράφους 4.8 και 5.1, η PRAC σημείωσε ότι αρκετά προϊόντα FVIII επί του παρόντος περιλαμβάνουν αναφορές σε δεδομένα από αποτελέσματα μελετών που δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ενός οριστικού συμπεράσματος σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα. Αποτελέσματα κλινικών μελετών που δεν είναι αρκετά αξιόπιστα (π.χ. πάσχουν από μεθοδολογικούς περιορισμούς) δεν θα πρέπει να αντικατοπτρίζονται στις πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων FVIII. Η PRAC συνέστησε ανάλογες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος. Εξάλλου, καθώς τα αποδεικτικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι όλα τα προϊόντα του ανθρώπινου FVIII ενέχουν έναν κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων, εντός της συχνότητας «πολύ συχνή» και «όχι συχνή» για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, αντίστοιχα, η PRAC συνέστησε οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων αυτών να ευθυγραμμίζονται με αυτές τις συχνότητες εκτός εάν δικαιολογείται από δεδομένα ειδικά για το προϊόν.

Συνεπώς, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παραγόμενο από το ανθρώπινο πλάσμα και ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII παραμένει θετική και συνέστησε τις μεταβολές στους όρους των αδειών κυκλοφορίας.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) συμφωνεί με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.