

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder nominelt 250/500/1000/2000/3000 IE human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa).

Human koagulationsfaktor VIII er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi (rDNA) i nyreceller fra hamsterunger, indeholdende det humane faktor VIII-gen.

- 1 ml KOGENATE Bayer 250 IE indeholder ca. 100 IE (250 IE / 2,5 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution.
- 1 ml KOGENATE Bayer 500 IE indeholder ca. 200 IE (500 IE / 2,5 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution.
- 1 ml KOGENATE Bayer 1000 IE indeholder ca. 400 IE (1000 IE / 2,5 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution.
- 1 ml KOGENATE Bayer 2000 IE indeholder ca. 400 IE (2000 IE / 5 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution.
- 1 ml KOGENATE Bayer 3000 IE indeholder ca. 600 IE (3000 IE / 5 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution.

Potensen (IE) er bestemt ved en 1-trins koagulationanalyse i henhold til FDA Mega-standard, som er kalibreret i henhold til WHO's standard i Internationale Enheder (IE). KOGENATE Bayer specifikke aktivitet er omtrent 4000 IE/mg protein.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (Bio-Set-System).

Pulver: Tørt, hvidt til svagt gulligt pulver eller pulverkage.

Solvens: Vand til injektionsvæsker, en klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af og profylakse mod blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Dette præparat indeholder ikke von Willebrand-faktor og er således ikke indiceret ved von Willebrands sygdom.

Dette præparat er indiceret til voksne, unge og børn i alle aldre.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør superviseres af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Dosering

Antallet af indgivne enheder af faktor VIII er udtrykt i Internationale Enheder (IE) i henhold til den gældende WHO-standard for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i Internationale Enheder (i forhold til den Internationale Standard for faktor VIII i plasma).

1 International Enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i 1 ml normal human plasma.

Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 International Enhed (IE) af faktor VIII pr. kg legemsvægt øger faktor VIII-aktiviteten i plasma med mellem 1,5% og 2,5% af den normale aktivitet. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

I. Nødvendig IE = legemsvægt (kg) × den ønskede faktor VIII-stigning (% af normal) × 0,5

II. Forventet faktor VIII-stigning (% af normal) = $\frac{2 \times \text{indgivet IE}}{\text{legemsvægt (kg)}}$

Dosis, hyppighed samt varighed af substitutionsbehandlingen skal fastsættes individuelt afhængigt af patientens behov (legemsvægt, grad af hæmostaseforstyrrelse, blødningens lokalisering og omfang, tilstedeværelse af inhibitorer og det ønskede faktor VIII-niveau).

Følgende skema giver en oversigt over de laveste blodværdier for faktor VIII. I de nævnte blødningstilfælde bør faktor VIII-aktiviteten ikke komme under det givne niveau (i % af normalniveauet) i den tilsvarende periode:

Table 1: Doseringsvejledning ved blødning og kirurgi

Blødningsgrad/ Type af kirurgi	Krævet faktor VIII-niveau (%) (IE/dl)	Hyppighed af doser(timer)/ behandlingsvarighed (dage)
Hæmorrhagi Tidligt hæmartron, muskkelblødning eller oral blødning	20 - 40	Gentag hver 12. til 24. time i mindst én dag, indtil blødningsepisoden, der er kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er nået.
Mere udbredt hæmartron, muskkelblødning eller hæmatom	30 - 60	Gentag infusionen hver 12. til 24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og funktionsnedsættelse er forsvundet.
Livstruende hæmoragi (som f.eks. intrakranielle blødninger, blødninger fra svælget og alvorlige abdominale blødninger)	60 - 100	Gentag indgiften hver 8. til 24. time, indtil den kritiske tilstand er ophørt.
Kirurgi <i>Mindre</i> inklusive tandudtrækning	30 - 60	Hver 24. time i mindst én dag, indtil opheling er nået.
<i>Større</i>	80 - 100 (præ- og postoperativ)	a) Ved bolusindgifter Gentag indgiften hver 8. til 24. time, indtil der er opnået en passende sårheling. Fortsæt derefter behandlingen i yderligere mindst 7 dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60% (IE/dl). b) Ved kontinuerlig indgift Hæv faktor VIII -aktiviteten præoperativt med en initial bolusindgift, som straks skal efterfølges af kontinuerlig indgift (i IE/kg/time). Den kontinuerlige indgift skal justeres i forhold til patientens daglige clearance og de ønskede faktor VIII-niveauer i mindst 7 dage.

Dosisstørrelsen samt doseringshyppigheden bør altid tilpasses den kliniske effekt i det enkelte tilfælde. Under visse omstændigheder kan det være nødvendigt at indgive større doser end de beregnede, især hvad angår initialdosis.

Under behandlingen anbefales det at foretage en passende fastsættelse af faktor VIII-niveauerne som rettesnor for, hvilken dosis, der skal indgives, og den hyppighed, hvormed indgifterne skal gentages. Specielt ved større kirurgiske indgreb er en nøje overvågning af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor VIII-aktiviteten i plasma) et absolut krav. De enkelte patienter kan have forskellig respons på faktor VIII og udvise forskellige halveringstider og bedringer.

Kontinuerlig infusion

Til beregning af den initiale indgiftshastighed kan clearance opnås ved at foretage en præoperativ henfaldskurve eller ved at begynde med en gennemsnitlig populationsværdi (3,0-3,5 ml/time/kg), og derefter justere i overensstemmelse hermed.

Indgiftshastigheden (i IE/kg/time) = Clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-niveau (i IE/ml).

Ved kontinuerlig indgift er klinisk stabilitet og *in vitro*-stabilitet vist ved brug af flytbare pumper med et PVC-reservoir. KOGENATE Bayer har et lavt indhold af hjælpestoffet polysorbat-80, som er kendt for at øge ekstraktionshastigheden for di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) fra polyvinylchloridmaterialer (PVC). Dette bør tages i betragtning ved kontinuerlig indgift.

Profylakse

Ved landtidsforebyggelse af blødninger hos patienter med svær hæmofili A er den sædvanlige dosis på 20-40 IE KOGENATE Bayer pr. kg legemsvægt med 2-3 dages mellemrum. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan kortere dosisinterval eller højere doser være nødvendige.

Specielle populationer

Pædiatrisk population

KOGENATE Bayers sikkerhed og virkning hos børn i alle aldre er klarlagt. Der foreligger data fra kliniske studier med 61 børn i alderen op til 6 år og ikke-interventionelle studier med børn i alle aldre.

Patienter med inhibitorer

Patienten bør overvåges for udvikling af faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitets niveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der udføres en analyse for at fastslå, om en faktor VIII-inhibitor er til stede. Hvis inhibatoren er til stede med niveauer på mindre end 10 Bethesda Enheder (BE) pr. ml, kan indgift af yderligere rekombinant koagulationsfaktor VIII muligvis neutralisere inhibatoren og tillade fortsat klinisk effektiv behandling med KOGENATE Bayer.

Hvis der er en inhibitor til stede, varierer den nødvendige dosis imidlertid, og dosis må justeres i forhold til den kliniske respons og overvågningen af aktiviteten i faktor VIII i plasma. Hos patienter med inhibitor-titre på over 10 BE eller med en høj anamnestic respons må man overveje brugen af (aktiveret) prothrombinkompleks-koncentrat (PCC) eller rekombinant aktiveret faktor VII (rFVIIa)-præparater. Disse behandlinger bør foretages af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Administration

Intravenøs anvendelse.

KOGENATE Bayer bør injiceres intravenøst over 2-5 minutter. Indgiftshastigheden bør afgøres af patientens velbefindende (maksimal infusionshastighed 2 ml/min).

Kontinuerlig infusion

KOGENATE Bayer kan infunderes ved kontinuerlig infusion. Infusionshastigheden bør beregnes på basis af clearance og det ønskede FVIII-niveau.

Eksempel: Ved en patient, der vejer 75 kg og har en clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusionstighed være 3 IE/time/kg for at opnå et FVIII-niveau på 100%. Til beregning af ml/time multipliceres indgiftshastigheden i IE/time/kg med kg legemsvægt/opløsningskoncentration (IE/ml).

Tabel 2: Eksempel til udregning af infusionshastighed ved kontinuerlig infusion efter initial bolusinjektion

	Ønsket FVIII-niveau i plasma	Indgiftshastighed IE/time/kg	Indgiftshastighed i ml/time for patient på 75 kg		
Clearance: 3 ml/time/kg			rFVIII-opløsningskoncentrationer 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Under kirurgiske indgreb kan det ved accelereret clearance i forbindelse med store blødninger eller udtalt vævsbeskadigelse være nødvendigt med en højere indgiftshastighed.

Efter de initiale 24 timers kontinuerlig infusion skal clearance genberegnes hver dag sammen med det målte FVIII-niveau og infusionshastigheden med følgende ligning:

Clearance = indgiftshastighed/faktisk FVIII-niveau.

Ved kontinuerlig infusion skal infusionsposerne skiftes hver 24. time.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 og indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Kendt allergisk reaktion over for muse- eller hamsterproteiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Der kan forekomme allergilignende overfølsomhedsreaktioner med KOGENATE Bayer. Lægemidlet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner samt humane proteiner udover faktor VIII (se pkt. 5.1).

Patienten skal informeres om straks at seponere lægemidlet og kontakte læge, hvis der opstår symptomer på overfølsomhed.

Patienten skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, kvalme, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. I tilfælde af shock skal standardbehandling af shock udføres.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 20 eksponeringsdage. Inhibitorer udvikles sjældent efter de første 100 eksponeringsdage.

Der har været observeret tilfælde, hvor inhibitorer (lav titer) er vendt tilbage efter skift fra ét faktor VIII-produkt til et andet. Det er forekommet hos tidligere behandlede patienter med mere end 100 eksponeringsdage, som havde udvikling af inhibitorer i anamnesen. Det anbefales derfor at overvåge alle patienter nøje for udvikling af inhibitorer efter ethvert produktskift.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer, som er forbigående til stede eller konsekvent forbliver lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusion

I et klinisk studie vedrørende brugen af kontinuerlig infusion ved kirurgi blev heparin anvendt til at forebygge tromboflebitis på indgiftsstedet som ved enhver anden langvarig intravenøs indgift.

Natriumindhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Kardiovaskulære hændelser

Hæmofili-patienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sygdomme kan have samme risiko for at udvikle kardiovaskulære hændelser som ikke-hæmofile patienter, når koagulationen er normaliseret ved behandling med FVIII. En stigning i FVIII-niveauerne efter administration kan, især hos patienter, der allerede har kardiovaskulære risikofaktorer, give patienten mindst den samme risiko for kar-okklusion eller myokardieinfarkt som den del af befolkningen, der ikke har hæmofili. Derfor skal patienterne undersøges og overvåges for kardielle risikofaktorer.

Kateterrelatede komplikationer

Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK), skal der tages hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose på kateterstedet.

Dokumentation

Det anbefales på det kraftigste at registrere navn og batch-nr. på produktet hver gang KOGENATE Bayer administreres til patienten, så der opretholdes en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet.

Pædiatrisk population

De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem KOGENATE Bayer og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke gennemført reproduktionsstudier på dyr med KOGENATE Bayer.

Graviditet og amning

På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med anvendelse af KOGENATE Bayer under graviditet og amning. KOGENATE Bayer bør derfor kun anvendes under graviditet og amning på tvingende indikation.

Fertilitet

Fertilitetsdata er ikke tilgængelige.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

KOGENATE Bayer påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende og sviende fornemmelse på infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende vejrtrækning) er blevet observeret for præparater med rekombinant faktor VIII, og kan i nogle tilfælde udvikle sig til svær anafylaksi (herunder shock). Især hudreaktioner kan være almindeligt forekommende, hvorimod udvikling til alvorlig anafylaksi (herunder shock) anses for at være sjælden.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med KOGENATE Bayer. Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRA-systemorganklassifikationen (SOC og foretrukket term). Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til den følgende konvention: Meget almindelig: ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3: Hyppighed af bivirkninger

MedDRA standard Systemorganklasser	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden / ikke kendt
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII (PUPs)*		Inhibering af faktor VIII (PTPs)*		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Reaktioner på injektionsstedet		Infusionsrelateret febril reaktion	
Immunsystemet		Overfølsomhedsreaktioner fra huden (pruritus, urticaria og udslæt)		Systemiske overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktisk reaktion, kvalme, unormalt blodtryk og svimmelhed)	
Nervesystemet					Dysgeusi

*Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være den samme som i andre populationsgrupper med undtagelse af dannelsen af inhibitorer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika, blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kode: B02B D02.

Virkningsmekanisme

Faktor VIII/von Willebrand faktor-kompleks (vWF) består af to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved indgift til en hæmofilipatient binder faktor VIII sig til vWF i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX, hvilket accelererer omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Herefter omdanner trombin fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden, arvelig sygdom med forstyrrelse i blodets koagulation. Sygdommen skyldes et nedsat

niveau af faktor VIII:C og medfører voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af et traume i forbindelse med en ulykke eller et kirurgisk indgreb. Ved substitutionsbehandling øges plasmaniveauerne for faktor VIII, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af faktormanglen og en korrektion af blødningstendensen.

Farmakodynamisk virkning

Fastsættelse af den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) er en konventionel *in vitro*-analysemetode for faktor VIII's biologiske aktivitet. aPTT er forlænget hos alle hæmofili-patienter. Graden og varigheden af normaliseringen af aPTT, der er observeret efter indgift af KOGENATE Bayer, svarer til det, der kan opnås med plasmaderiveret faktor VIII.

Kontinuerlig infusion

Et klinisk studie med voksne hæmofili A-patienter, som gennemgik et større kirurgisk indgreb, har vist, at KOGENATE Bayer kan administreres som kontinuerlig infusion ved kirurgi (præ-, per- og postoperativt). Heparin blev anvendt i studiet til at forebygge tromboflebitis på administrationsstedet som ved enhver anden langvarig intravenøs infusion.

Overfølsomhed

I studierne udviklede ingen af patienterne klinisk relevante antistof-titre mod de spormængder af muse- og hamsterprotein, der findes i præparatet. Der foreligger imidlertid en risiko for allergiske reaktioner over for præparatets indholdsstoffer, f.eks. spor af muse- og hamsterprotein, hos visse prædisponerede patienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntolerans-induktion (ITI)

Data for immuntolerans-induktion er blevet indsamlet hos patienter med hæmofili A, som havde udviklet inhibitorer over for FVIII. Der blev udført en retrospektiv gennemgang af 40 patienter, og 39 patienter blev inkluderet i et prospektivt investigator-initieret klinisk studie. Data viser, at KOGENATE Bayer er blevet anvendt til at inducere immuntolerans. Hos patienter, hvor immuntolerans blev opnået, kunne blødningerne igen forhindres eller kontrolleres med KOGENATE Bayer, og patienten kunne fortsætte med profylaktisk behandling som vedligeholdelsesbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Analysen af alle registrerede *in vivo*-bedringer hos tidligere behandlede patienter viste en middel stigning på 2% pr. IE/kg legemsvægt for KOGENATE Bayer. Dette resultat svarer til de rapporterede værdier for faktor VIII deriveret fra humant plasma.

Fordeling og elimination

Efter administration af KOGENATE Bayer, fulgte peak faktor-VIII-aktiviteten en bi-fasisk eksponentiel eliminationskurve med en middel terminal halveringstid på omkring 15 timer. Dette svarer til halveringstiden for plasmaderiveret faktor VIII, som har en gennemsnitlig terminal halveringstid på omkring 13 timer. Yderligere farmakokinetiske parametre for KOGENATE Bayer til bolusindgift er: en mean residence time [MRT (0 - 48)] på omkring 22 timer og en clearance på omkring 160 ml/time. Den gennemsnitlige baseline-clearance for 14 voksne patienter, der gennemgik større kirurgiske indgreb med kontinuerlig indgift, var 188 ml/time, hvilket svarer til 3,0 ml/time/kg (variationsbredde 1,6 -4,6 ml/time/kg).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Selv doser, der er adskillige gange større end den anbefalede kliniske dosis (relateret til legemsvægt), viste ingen akutte eller subakutte toksiske virkninger for KOGENATE Bayer hos dyr (mus, rotter, kaniner og hunde).

Der er ikke foretaget specifikke studier med gentagen indgift af octocog alfa, for eksempel med henblik på reproduktionstoksicitet, kronisk toksicitet og karcinogenicitet på grund af det immunrespons over for heterologe proteiner, som findes hos alle ikke humane pattedyr.

Der er ikke foretaget studier af KOGENATE Bayer's mutagene potentiale, eftersom der ikke kunne detekteres noget mutagen potentiale *in vitro* eller *in vivo* for forgængeren til KOGENATE Bayer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Kalciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Anvend kun det medfølgende administrationsudstyr (hætteglas med pulver og Bio-Set-overføringssystem, fyldt injektionssprøjte med solvens og venepunktursæt) til rekonstitution og injektion, da behandlingssvigt kan forekomme som følge af adsorption af human rekombinant koagulationsfaktor VIII til den indre overflade af visse infusionsæt.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Efter rekonstitution bør præparatet fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne under anvendelse og betingelserne før anvendelse brugerens ansvar.

Men i *in vitro*-studier er kemisk og fysisk stabilitet under brug blevet påvist i 24 timer ved 30 °C i PVC-posere til kontinuerlig infusion.

Efter rekonstitution er kemisk og fysisk stabilitet blevet påvist i 3 timer i *in vitro*-studier.

Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Inden for den samlede opbevaringstid på 30 måneder kan præparatet, hvis det opbevares i den ydre karton, opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber præparatet med udgangen af de 12 måneder eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Hver pakke med KOGENATE Bayer indeholder:

- Et hætteglas med Bio-Set-overføringssystem, indeholdende pulver (10 ml hætteglas i klart glas (type 1) med latex-fri grå halogenbutylgummiprop samt overføringssystem med beskyttende hætte [Bio-Set])
- En fyldt injektionssprøjte med 2,5 ml (til 250 IE, 500 IE og 1000 IE) eller 5 ml (til 2000 IE og 3000 IE) solvens (ampul i klart glas type 1 med latex-fri grå klorbutylgummiprop)
- En stempelstang
- Et venepunktursæt
- To spritservietter til engangsbrug
- To kompresser
- To plastre

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

En detaljeret beskrivelse af hvordan KOGENATE Bayer klargøres og indgives, findes i den indlægsseddel, der følger med lægemidlet.

Det rekonstituerede lægemiddel er en klar og farveløs væske.

KOGENATE Bayer-pulver må kun opløses i den medfølgende solvens (2,5 ml vand til injektionsvæsker (til 250 IE, 500 IE and 1000 IE) eller 5 ml (til 2000 IE og 3000 IE)) i den fyldte injektionssprøjte og det integrerede overføringssystem (Bio-Set). Til infusion skal præparatet tilberedes under aseptiske forhold. Hvis en af pakningens komponenter er åben eller beskadiget, må denne komponent ikke anvendes.

Drej forsigtigt hætteglasset, til al pulveret er opløst. Opløsningen fremstår som en klar væske. Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Anvend ikke KOGENATE Bayer, hvis der er synlige partikler eller uklarheder.

Efter opløsning trækkes opløsningen tilbage i sprøjten. KOGENATE Bayer skal rekonstitueres og administreres ved hjælp af de komponenter, der leveres i hver pakning.

Det rekonstituerede præparat skal filtreres før administration for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. Filtreringen kan finde sted ved at følge rekonstitutions- og/eller administrationstrinene, som beskrevet i den indlægsseddel, der leveres med KOGENATE Bayer. Det er vigtigt at anvende det venepunktursæt, der leveres med præparatet, da det har et indbygget in-line-filter.

I situationer, hvor det leverede venepunktursæt ikke kan anvendes (f.eks. når der infunderes i et perifert eller centralt kateter), skal der anvendes et separat filter, der er kompatibelt med KOGENATE Bayer. Et sådant filter er et polyamidfilter med en porestørrelse på 5-20 mikrometer i et polyakryl-filterhus med luer-adapter.

Venepunktursættet, der leveres med præparatet, må ikke anvendes til at udtage blod, da det indeholder et in-line-filter. Hvis der skal udtages blod før infusion, skal der anvendes et administrationssæt uden filter, og KOGENATE Bayer skal så infunderes gennem et injektionsfilter.

Hvis du har spørgsmål om KOGENATE Bayer og kompatible, separate filtre, skal du kontakte Bayer AG.

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. august 2000

Dato for seneste fornyelse: 6. august 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om KOGENATE Bayer findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder nominelt 250/500/1000/2000/3000 IE human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa).

Human koagulationsfaktor VIII er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi (rDNA) i nyreceller fra hamsterunger, indeholdende det humane faktor VIII-gen.

- 1 ml KOGENATE Bayer 250 IE indeholder ca. 100 IE (250 IE / 2,5 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution.
- 1 ml KOGENATE Bayer 500 IE indeholder ca. 200 IE (500 IE / 2,5 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution
- 1 ml KOGENATE Bayer 1000 IE indeholder ca. 400 IE (1000 IE / 2,5 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution.
- 1 ml KOGENATE Bayer 2000 IE indeholder ca. 400 IE (2000 IE / 5 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution.
- 1 ml KOGENATE Bayer 3000 IE indeholder ca. 600 IE (3000 IE / 5 ml) human koagulationsfaktor VIII (INN: octocog alfa) efter rekonstitution.

Potensen (IE) er bestemt ved en 1-trins koagulationanalyse i henhold til FDA Mega-standard, som er kalibreret i henhold til WHO's standard i Internationale Enheder (IE). KOGENATE Bayer specifikke aktivitet er omtrent 4000 IE/mg protein.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (forbindelsesstykke til hætteglas).

Pulver: Tørt, hvidt til svagt gulligt pulver eller pulverkage.

Solvens: Vand til injektionsvæsker, en klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af og profylakse mod blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Dette præparat indeholder ikke von Willebrand-faktor og er således ikke indiceret ved von Willebrands sygdom.

Dette præparat er indiceret til voksne, unge og børn i alle aldre.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør superviseres af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Dosering

Antallet af indgivne enheder af faktor VIII er udtrykt i Internationale Enheder (IE) i henhold til den gældende WHO-standard for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktiviteten i plasma er udtrykt enten som en procentdel (i forhold til normal human plasma) eller i Internationale Enheder (i forhold til den Internationale Standard for faktor VIII i plasma).

1 International Enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til indholdet af faktor VIII i 1 ml normal human plasma.

Behandling ved behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 International Enhed (IE) af faktor VIII pr. kg legemsvægt øger faktor VIII-aktiviteten i plasma med mellem 1,5% og 2,5% af den normale aktivitet. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

I. Nødvendig IE = legemsvægt (kg) × den ønskede faktor VIII-stigning (% af normal) × 0,5

II. Forventet faktor VIII-stigning (% af normal) = $\frac{2 \times \text{indgivet IE}}{\text{legemsvægt (kg)}}$

Dosis, hyppighed samt varighed af substitutionsbehandlingen skal fastsættes individuelt afhængigt af patientens behov (legemsvægt, grad af hæmostaseforstyrrelse, blødningens lokalisering og omfang, tilstedeværelse af inhibitorer og det ønskede faktor VIII-niveau).

Følgende skema giver en oversigt over de laveste blodværdier for faktor VIII. I de nævnte blødningstilfælde bør faktor VIII-aktiviteten ikke komme under det givne niveau (i % af normalniveauet) i den tilsvarende periode:

Tabel 1: Doseringsvejledning ved blødning og kirurgi

Blødningsgrad/ Type af kirurgi	Krævet faktor VIII- niveau (%) (IE/dl)	Hyppighed af doser(timer)/ behandlingsvarighed (dage)
Hæmorrhagi Tidligt hæmartron, muskelblødning eller oral blødning	20 - 40	Gentag hver 12. til 24. time i mindst én dag, indtil blødningsepisoden, der er kendetegnet ved smerter, er gået i ro eller opheling er nået.
Mere udbredt hæmartron, muskelblødning eller hæmatom	30 - 60	Gentag infusionen hver 12. til 24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og funktionsnedsættelse er forsvundet.
Livstruende hæmoragi (som f.eks. intrakranielle blødninger, blødninger fra svælget og alvorlige abdominale blødninger)	60 - 100	Gentag indgiften hver 8. til 24. time, indtil den kritiske tilstand er ophørt.
Kirurgi <i>Mindre</i> inklusive tandudtrækning	30 - 60	Hver 24. time i mindst én dag, indtil opheling er nået.
<i>Større</i>	80 - 100 (præ- og postoperativ)	a) Ved bolusindgifter Gentag indgiften hver 8. til 24. time, indtil der er opnået en passende sårheling. Fortsæt derefter behandlingen i yderligere mindst 7 dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60% (IE/dl). b) Ved kontinuerlig indgift Hæv faktor VIII -aktiviteten præoperativt med en initial bolusindgift, som straks skal efterfølges af kontinuerlig indgift (i IE/kg/time). Den kontinuerlige indgift skal justeres i forhold til patientens daglige clearance og de ønskede faktor VIII-niveauer i mindst 7 dage.

Dosisstørrelsen samt doseringshyppigheden bør altid tilpasses den kliniske effekt i det enkelte tilfælde. Under visse omstændigheder kan det være nødvendigt at indgive større doser end de beregnede, især hvad angår initialdosis.

Under behandlingen anbefales det at foretage en passende fastsættelse af faktor VIII-niveauerne som rettesnor for, hvilken dosis, der skal indgives, og den hyppighed, hvormed indgifterne skal gentages. Specielt ved større kirurgiske indgreb er en nøje overvågning af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor VIII-aktiviteten i plasma) et absolut krav. De enkelte patienter kan have forskellig respons på faktor VIII, udvise forskellige halveringstider og bedringer.

Kontinuerlig infusion

Til beregning af den initiale indgiftshastighed kan clearance opnås ved at foretage en præoperativ henfaldskurve eller ved at begynde med en gennemsnitlig populationsværdi (3,0-3,5 ml/time/kg), og derefter justere i overensstemmelse hermed.

Indgiftshastigheden (i IE/kg/time) = Clearance (i ml/time/kg) × ønsket faktor VIII-niveau (i IE/ml).

Ved kontinuerlig indgift er klinisk stabilitet og *in vitro*-stabilitet vist ved brug af flytbare pumper med et PVC-reservoir. KOGENATE Bayer har et lavt indhold af hjælpestoffet polysorbat-80, som er kendt for at øge ekstraktionshastigheden for di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) fra polyvinylchloridmaterialer (PVC). Dette bør tages i betragtning ved kontinuerlig indgift.

Profylakse

Ved landtidsforebyggelse af blødninger hos patienter med svær hæmofili A er den sædvanlige dosis på 20-40 IE KOGENATE Bayer pr. kg legemsvægt med 2-3 dages mellemrum. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan kortere dosisinterval eller højere doser være nødvendige.

Specielle populationer

Pædiatrisk population

KOGENATE Bayers sikkerhed og virkning hos børn i alle aldre er klarlagt. Der foreligger data fra kliniske studier med 61 børn i alderen op til 6 år og ikke-interventionelle studier med børn i alle aldre.

Patienter med inhibitorer

Patienten bør overvåges for udvikling af faktor VIII-inhibitorer. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der udføres en analyse for at fastslå, om en faktor VIII-inhibitor er til stede. Hvis inhibatoren er til stede med niveauer på mindre end 10 Bethesda Enheder (BE) pr. ml, kan indgift af yderligere rekombinant koagulationsfaktor VIII muligvis neutralisere inhibatoren og tillade fortsat klinisk effektiv behandling med KOGENATE Bayer. Hvis der er en inhibitor til stede, varierer den nødvendige dosis imidlertid, og dosis må justeres i forhold til den kliniske respons og overvågningen af aktiviteten i faktor VIII i plasma. Hos patienter med inhibitor-titre på over 10 BE eller med en høj anamnestic respons må man overveje brugen af (aktiveret) prothrombinkompleks-koncentrat (PCC) eller rekombinant aktiveret faktor VII (rFVIIa)-præparater. Disse behandlinger bør foretages af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili A.

Administration

Intravenøs anvendelse.

KOGENATE Bayer bør injiceres intravenøst over 2-5 minutter. Indgiftshastigheden bør afgøres af patientens velbefindende (maksimal infusionshastighed 2 ml/min).

Kontinuerlig infusion

KOGENATE Bayer kan infunderes ved kontinuerlig infusion. Infusionshastigheden bør beregnes på basis af clearance og det ønskede FVIII-niveau.

Eksempel: Ved en patient, der vejer 75 kg og har en clearance på 3 ml/time/kg, vil den initiale infusionshastighed være 3 IE/time/kg for at opnå et FVIII-niveau på 100%. Til beregning af ml/time multipliceres indgiftshastigheden i IE/time/kg med kg legemsvægt/opløsningskoncentration (IE/ml).

Tabel 2: Eksempel til udregning af infusionshastighed ved kontinuerlig infusion efter initial bolusinjektion

	Ønsket FVIII-niveau i plasma	Indgiftshastighed IE/time/kg	Indgiftshastighed i ml/time for patient på 75 kg		
Clearance: 3 ml/time/kg			rFVIII-opløsningskoncentrationer 100 IE/ml 200 IE/ml 400 IE/ml		
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Under kirurgiske indgreb kan det ved accelereret clearance i forbindelse med store blødninger eller udtalt vævsbeskadigelse være nødvendigt med en højere indgiftshastighed. Efter de initiale 24 timers kontinuerlig infusion skal clearance genberegnes hver dag sammen med det målte FVIII-niveau og infusionshastigheden med følgende ligning:
Clearance = indgiftshastighed/faktisk FVIII-niveau.
Ved kontinuerlig infusion skal infusionsposerne skiftes hver 24. time.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 og indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Kendt allergisk reaktion over for muse- eller hamsterproteiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Der kan forekomme allergilignende overfølsomhedsreaktioner med KOGENATE Bayer. Lægemidlet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner samt humane proteiner udover faktor VIII (se pkt. 5.1).

Patienten skal informeres om straks at seponere lægemidlet og kontakte læge, hvis der opstår symptomer på overfølsomhed.

Patienten skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder udslæt, kvalme, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. I tilfælde af shock skal standardbehandling af shock udføres.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 20 eksponeringsdage. Inhibitorer udvikles sjældent efter de første 100 eksponeringsdage.

Der har været observeret tilfælde, hvor inhibitorer (lav titer) er vendt tilbage efter skift fra ét faktor VIII-produkt til et andet. Det er forekommet hos tidligere behandlede patienter med mere end 100 eksponeringsdage, som havde udvikling af inhibitorer i anamnesen. Det anbefales derfor at overvåge alle patienter nøje for udvikling af inhibitorer efter ethvert produktskift.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter-inhibitorer, som er forbigående til stede eller konsekvent forbliver lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusion

I et klinisk studie vedrørende brugen af kontinuerlig infusion ved kirurgi blev heparin anvendt til at forebygge tromboflebitis på indgiftsstedet som ved enhver anden langvarig intravenøs indgift.

Natriumindhold

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

Kardiovaskulære hændelser

Hæmofili-patienter med kardiovaskulære risikofaktorer eller sygdomme kan have samme risiko for at udvikle kardiovaskulære hændelser som ikke-hæmofile patienter, når koagulationen er normaliseret ved behandling med FVIII. En stigning i FVIII-niveauerne efter administration kan, især hos patienter, der allerede har kardiovaskulære risikofaktorer, give patienten mindst den samme risiko for kar-okklusion eller myokardieinfarkt som den del af befolkningen, der ikke har hæmofili. Derfor skal patienterne undersøges og overvåges for kardielle risikofaktorer.

Kateterrelatede komplikationer

Hvis det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK), skal der tages hensyn til risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose på kateterstedet.

Dokumentation

Det anbefales på det kraftigste at registrere navn og batch-nr. på produktet, hver gang administreres til patienten, så der opretholdes en forbindelse mellem patienten og den pågældende batch af lægemidlet.

Pædiatrisk population

De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem KOGENATE Bayer og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke gennemført reproduktionsstudier på dyr med KOGENATE Bayer.

Graviditet og amning

På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med anvendelse af KOGENATE Bayer under graviditet og amning. KOGENATE Bayer bør derfor kun anvendes under graviditet og amning på tvingende indikation.

Fertilitet

Fertilitetsdata er ikke tilgængelige.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

KOGENATE Bayer påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brændende og sviende fornemmelse på infusionsstedet, kulderystelser, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, udslæt, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse, opkastning, hvæsende vejrtrækning) er blevet observeret for præparater med rekombinant faktor VIII, og kan i nogle tilfælde udvikle sig til svær anafylaksi (herunder shock). Især hudreaktioner kan være almindeligt forekommende, hvorimod udvikling til alvorlig anafylaksi (herunder shock) anses for at være sjælden.

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med KOGENATE Bayer. Hvis disse inhibitorer opstår, vil tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor er i henhold til MedDRA-systemorganklassifikationen (SOC og foretrukket term). Hyppighederne er blevet evalueret i henhold til den følgende konvention: Meget almindelig: ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tablet 3: Hyppighed af bivirkninger

MedDRA standard Systemorganklasser	Hyppighed				
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden / ikke kendt
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII (PUPs)*		Inhibering af faktor VIII (PTPs)*		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Reaktioner på injektionsstedet		Infusionsrelateret febril reaktion	
Immunsystemet		Overfølsomhedsreaktioner fra huden (pruritus, urticaria og udslæt)		Systemiske overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktisk reaktion, kvalme, unormalt blodtryk og svimmelhed)	
Nervesystemet					Dysgeusi

* Hyppigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter

Pædiatrisk population

Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være den samme som i andre populationsgrupper med undtagelse af dannelsen af inhibitorer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika, blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kode: B02B D02.

Virkningsmekanisme

Faktor VIII/von Willebrand faktor-kompleks (vWF) består af to molekyler (faktor VIII og vWF) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved indgift til en hæmofilipatient binder faktor VIII sig til vWF i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en co-faktor til aktiveret faktor IX, hvilket accelererer omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Herefter omdanner trombin fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hæmofili A er en kønsbunden, arvelig sygdom med forstyrrelse i blodets koagulation. Sygdommen skyldes et nedsat niveau af faktor VIII:C og medfører voldsom blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af et traume i forbindelse med en ulykke eller et kirurgisk indgreb. Ved substitutionsbehandling øges plasmaniveauerne for faktor VIII, hvorved der opnås en midlertidig korrektion af faktormanglen og en korrektion af blødningstendensen.

Farmakodynamisk virkning

Fastsættelse af den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) er en konventionel *in vitro*-analysemetode for faktor VIII's biologiske aktivitet. aPTT er forlænget hos alle hæmofili-patienter. Graden og varigheden af normaliseringen af aPTT, der er observeret efter indgift af KOGENATE Bayer, svarer til det, der kan opnås med plasmaderiveret faktor VIII.

Kontinuerlig infusion

Et klinisk studie med voksne hæmofili A-patienter, som gennemgik et større kirurgisk indgreb, har vist, at KOGENATE Bayer kan administreres som kontinuerlig infusion ved kirurgi (præ-, per- og postoperativt). Heparin blev anvendt i studiet til at forebygge tromboflebitis på administrationsstedet som ved enhver anden langvarig intravenøs infusion.

Overfølsomhed

I studierne udviklede ingen af patienterne klinisk relevante antistof-titre mod de spormængder af muse- og hamsterprotein, der findes i præparatet. Der foreligger imidlertid en risiko for allergiske reaktioner over for præparatets indholdsstoffer, f.eks. spor af muse- og hamsterprotein, hos visse prædisponerede patienter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Immuntolerans-induktion (ITI)

Data for immuntolerans-induktion er blevet indsamlet hos patienter med hæmofili A, som havde udviklet inhibitorer over for FVIII. Der blev udført en retrospektiv gennemgang af 40 patienter, og 39 patienter blev inkluderet i et prospektivt investigator-initieret klinisk studie. Data viser, at KOGENATE Bayer er blevet anvendt til at inducere immuntolerans. Hos patienter, hvor immuntolerans blev opnået, kunne blødningerne igen forhindres eller kontrolleres med KOGENATE Bayer, og patienten kunne fortsætte med profylaktisk behandling som vedligeholdelsesbehandling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Analysen af alle registrerede *in vivo*-bedringer hos tidligere behandlede patienter viste en middel stigning på 2% pr. IE/kg legemsvægt for KOGENATE Bayer. Dette resultat svarer til de rapporterede værdier for faktor VIII derivet fra humant plasma.

Fordeling og elimination

Efter administration af KOGENATE Bayer, fulgte peak faktor-VIII-aktiviteten en bi-fasisk eksponentiel eliminationskurve med en middel terminal halveringstid på omkring 15 timer. Dette svarer til halveringstiden for plasmaderiveret faktor VIII, som har en gennemsnitlig terminal halveringstid på omkring 13 timer. Yderligere farmakokinetiske parametre for KOGENATE Bayer til bolusindgift er: en mean residence time [MRT (0 - 48)] på omkring 22 timer og en clearance på omkring 160 ml/time. Den gennemsnitlige baseline-clearance for 14 voksne patienter, der gennemgik større kirurgiske indgreb med kontinuerlig indgift, var 188 ml/time, hvilket svarer til 3,0 ml/time/kg (variationsbredde 1,6 -4,6 ml/time/kg).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Selv doser, der er adskillige gange større end den anbefalede kliniske dosis (relateret til legemsvægt) viste ingen akutte eller subakutte toksiske virkninger for KOGENATE Bayer hos dyr (mus, rotter, kaniner og hunde).

Der er ikke foretaget specifikke studier med gentagen indgift af octocog alfa, for eksempel med henblik på reproduktionstoksicitet, kronisk toksicitet og karcinogenicitet på grund af det immunrespons over for heterologe proteiner, som findes hos alle ikke humane pattedyr.

Der er ikke foretaget studier af KOGENATE Bayer's mutagene potentiale, eftersom der ikke kunne detekteres noget mutagent potentiale *in vitro* eller *in vivo* for forgængerer til KOGENATE Bayer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Glycin
Natriumchlorid
Kalciumchlorid
Histidin
Polysorbat 80
Saccharose

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Anvend kun det medfølgende administrationsudstyr (hætteglas med pulver, fyldt injektionssprøjte med solvens, forbindelsesstykke til hætteglas og venepunktursæt) til rekonstitution og injektion, da behandlingssvigt kan forekomme som følge af adsorption af human rekombinant koagulationsfaktor VIII til den indre overflade af visse infusionsæt.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Efter rekonstitution bør præparatet fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne under anvendelse og betingelserne før anvendelse brugerens ansvar.

Men i *in vitro*-studier er kemisk og fysisk stabilitet under brug blevet påvist i 24 timer ved 30 °C i PVC-posere til kontinuerlig infusion.

Efter rekonstitution er kemisk og fysisk stabilitet blevet påvist i 3 timer i *in vitro*-studier.

Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Inden for den samlede opbevaringstid på 30 måneder kan præparatet, hvis det opbevares i den ydre karton, opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber præparatet med udgangen af de 12 måneder eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Hver pakke med KOGENATE Bayer indeholder:

- Et hætteglas med pulver (10 ml hætteglas i klart glas (type 1) med latex-fri grå halogenbutylgummiprop og aluminiumslåg).
- En fyldt injektionssprøjte med 2,5 ml (til 250 IE, 500 IE og 1000 IE) eller 5 ml (til 2000 IE og 3000 IE) solvens (ampul i klart glas type 1 med latex-fri grå klorbutylgummiprop)
- En stempelstang
- Et forbindelsesstykke til hætteglas
- Et venepunktursæt
- To spritservietter til engangsbrug
- To kompresser
- To plastre

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

En detaljeret beskrivelse af hvordan KOGENATE Bayer klargøres og indgives, findes i den indlægsseddel, der følger med lægemidlet.

Det rekonstituerede lægemiddel er en klar og farveløs væske.

KOGENATE Bayer-pulver må kun opløses i den medfølgende solvens (2,5 ml (til 250 IE, 500 IE og 1000 IE) eller 5 ml (til 2000 IE og 3000 IE) vand til injektionsvæsker) i den fyldte injektionssprøjte og med forbindelsesstykket til hætteglasset. Til infusion skal præparatet tilberedes under aseptiske forhold. Hvis en af pakningens komponenter er åben eller beskadiget, må denne komponent ikke anvendes.

Drej forsigtigt hætteglasset, til al pulveret er opløst. Opløsningen fremstår som en klar væske. Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Anvend ikke KOGENATE Bayer, hvis der er synlige partikler eller uklarer.

Efter opløsning trækkes opløsningen tilbage i sprøjten. KOGENATE Bayer skal rekonstitueres og administreres ved hjælp af de komponenter, der leveres i hver pakning.

Det rekonstituerede præparat skal filtreres før administration for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. Filtreringen finder sted ved at anvende adaptoren til hætteglasset.

Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. august 2000

Dato for seneste fornyelse: 6. august 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om KOGENATE Bayer findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette produkt i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsprogram (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – TIL BIO-SET OVERFØRINGSSYSTEM

1. LÆGEMIDLETS NAVN

KOGENATE Bayer 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

KOGENATE Bayer 250 IE indeholder (250 IE / 2,5 ml) = 100 IE octocog alfa pr. ml efter opløsning.
KOGENATE Bayer 500 IE indeholder (500 IE / 2,5 ml) = 200 IE octocog alfa pr. ml efter opløsning.
KOGENATE Bayer 1000 IE indeholder (1000 IE / 2,5 ml) = 400 IE octocog alfa pr. ml efter opløsning.
KOGENATE Bayer 2000 IE indeholder (2000 IE / 5 ml) = 400 IE octocog alfa pr. ml efter opløsning.
KOGENATE Bayer 3000 IE indeholder (3000 IE / 5 ml) = 600 IE octocog alfa pr. ml efter opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Glycin, natriumchlorid, kalciumchlorid, histidin, polysorbat 80, saccharose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Bio-Set overføringssystem:

1 hætteglas med Bio-Set overføringssystem indeholdende pulver til injektionsvæske, opløsning.
1 fyldt injektionssprøjte med 2,5 ml eller 5 ml vand til injektionsvæsker med en separat stempelstang.
1 venepunktursæt
2 spritservietter til engangsbrug
2 kompresser
2 plastre

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse, kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

EXP (Slutningen af 12-måneders perioden ved opbevaring ved stuetemperatur):.....

Må ikke anvendes efter denne dato.

Kan opbevares ved temperaturer på op til 25 °C i op til 12 måneder inden udløbsdatoen, der er anført på etiketten. Skriv den nye udløbsdato på kartonen. Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes inden for 3 timer. Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Evt. ikke anvendt opløsning skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

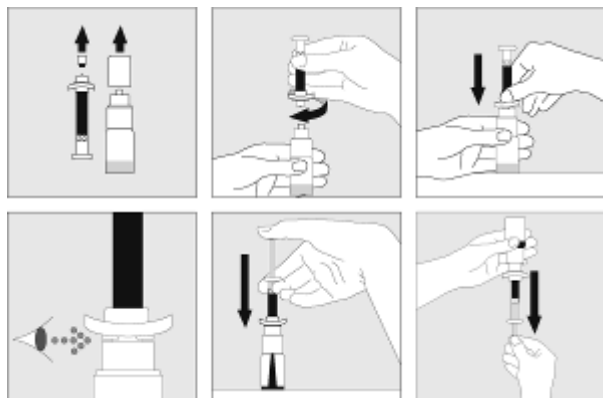
13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Læs indlægssedlen før brug.



16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – FORBINDELSSESSTYKKE TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

KOGENATE Bayer 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

KOGENATE Bayer 250 IE indeholder (250 IE / 2,5 ml) = 100 IE octocog alfa pr. ml efter opløsning.
KOGENATE Bayer 500 IE contains (500 IE / 2,5 ml) = 200 IE octocog alfa pr. ml efter opløsning.
KOGENATE Bayer 1000 IE contains (1000 IE / 2,5 ml) = 400 IE octocog alfa pr. ml efter opløsning.
KOGENATE Bayer 2000 IE contains (2000 IE / 5 ml) = 400 IE octocog alfa pr. ml efter opløsning.
KOGENATE Bayer 3000 IE contains (3000 IE / 5 ml) = 600 IE octocog alfa pr. ml efter opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Glycin, natriumchlorid, kalciumchlorid, histidin, polysorbat 80, saccharose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Forbindelsesstykke til hætteglas:

- 1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning.
- 1 fyldt injektionssprøjte med 2,5 ml eller 5 ml vand til injektionsvæsker med en separat stempelstang.
- 1 forbindelsesstykke til hætteglas
- 1 venepunktursæt
- 2 spritservietter til engangsbrug
- 2 kompresser
- 2 plastre

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse, kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

EXP (Slutningen af 12-måneders perioden ved opbevaring ved stuetemperatur):.....

Må ikke anvendes efter denne dato.

Kan opbevares ved temperaturer på op til 25 °C i op til 12 måneder inden udløbsdatoen, der er anført på etiketten. Skriv den nye udløbsdato på kartonen. Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes inden for 3 timer. Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Evt. ikke anvendt opløsning skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

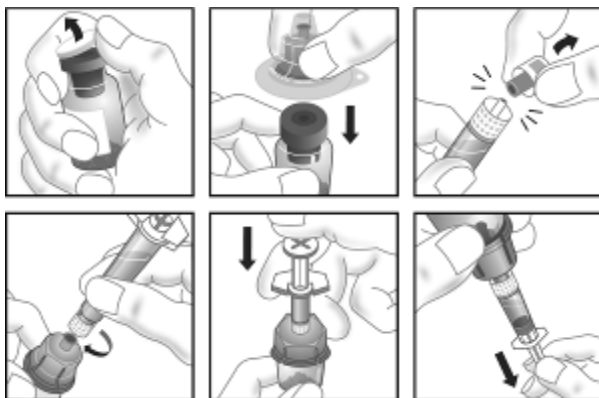
13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Læs indlægssedlen før brug.



16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS MED PULVER TIL INJEKTIONSVÆSKE, OPLØSNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

KOGENATE Bayer 250 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 500 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 1000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 2000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 3000 IE pulver til injektionsvæske, opløsning

Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

Intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

250 IE (octocog alfa) (100 IE/ml efter opløsning).
500 IE (octocog alfa) (200 IE/ml efter opløsning).
1000 IE (octocog alfa) (400 IE/ml efter opløsning).
2000 IE (octocog alfa) (400 IE/ml efter opløsning).
3000 IE (octocog alfa) (600 IE/ml efter opløsning).

6. ANDET

Bayer Logo

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE MED 2,5 ML ELLER 5 ML VAND TIL
INJEKTIONSVÆSKER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2,5 ml [til opløsning af styrkerne 250/500/1000 IE]
5 ml [til opløsning af styrkerne 2000/3000 IE]

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

KOGENATE Bayer 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret KOGENATE Bayer til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge KOGENATE Bayer
3. Sådan skal du bruge KOGENATE Bayer
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

KOGENATE Bayer indeholder det aktive stof rekombinant human koagulationsfaktor VIII (octocog alfa).

KOGENATE Bayer anvendes til behandling og profylakse af blødning hos voksne, unge og børn i alle aldre med blødersygdommen hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

KOGENATE Bayer indeholder ikke von Willebrand-faktor og må derfor ikke anvendes ved von Willebrands sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge KOGENATE Bayer

Brug ikke KOGENATE Bayer

- hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i KOGENATE Bayer (*angivet i punkt 6 og i slutningen af punkt 2*).
- hvis du er overfølsom over for muse- eller hamsterproteiner

Hvis du er usikker på dette, spørg da din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Vær ekstra forsigtig med at tage KOGENATE Bayer, og kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis:

- du får trykken for brystet, bliver svimmel, føler dig syg eller svag, eller bliver svimmel, når du står op, drejer det sig måske om en sjælden, alvorlig, pludseligt opstået allergisk reaktion (en såkaldt anafylaktisk reaktion) over for dette lægemiddel. Hvis dette sker, skal du **stoppe behandlingen øjeblikkeligt** og søge lægehjælp.
- din blødning ikke kan kontrolleres med din sædvanlige dosis af dette lægemiddel. Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor

VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med KOGENATE Bayer.

- du tidligere har dannet antistoffer mod faktor VIII, og du skifter til et andet faktor VIII-præparat, kan du risikere, at du igen danner antistoffer mod faktor VIII.
- du har fået at vide, at du har en hjertesygdom, eller du har risiko for at få en hjertesygdom.
- det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK) til administration af KOGENATE Bayer. Du kan have risiko for CVK-relaterede komplikationer, herunder infektioner ved kateterstedet, bakterier i blodet (bakteriæmi) og dannelse af en blodprop (trombose) i det blodkar, hvor kateteret indsættes.

Din læge vil måske forestage undersøgelser for at sikre, at din nuværende dosis af dette lægemiddel er tilstrækkelig til, at der kan opnås et tilstrækkeligt niveau af faktor VIII.

Brug af anden medicin sammen med KOGENATE Bayer

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Børn og unge

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for patienter i alle aldersklasser, voksne og børn.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Der er ingen erfaring angående påvirkning af frugtbarheden eller med brug af KOGENATE Bayer under graviditet og amning. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du derfor spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Det er ikke sandsynligt, at KOGENATE Bayer vil påvirke frugtbarheden hos patienter af hverken han- eller hunkøn, da det aktive stof forekommer naturligt i kroppen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke blevet observeret, at KOGENATE Bayer påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

KOGENATE Bayer indeholder natrium

KOGENATE Bayer indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, og anses derfor for i det væsentlige at være natriumfri.

Dokumentation

Det anbefales at dokumentere navn og batchnummer for produktet, hver gang du bruger KOGENATE Bayer.

3. Sådan skal du bruge KOGENATE Bayer

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, på apoteket eller sygeplejersken.

Behandling af blødning

Din læge vil udregne dosis af dette lægemiddel, og hvor ofte du skal have det for at få det nødvendige niveau af faktor VIII-aktivitet i blodet. Lægen vil altid justere dosis, og hvor ofte du skal anvende det, i henhold til dine individuelle behov. Det afhænger af mange faktorer, hvor meget KOGENATE Bayer, du skal anvende, og hvor ofte:

- din vægt
- alvorlighedsgraden af din blødersygdom
- hvor blødningen er, og hvor alvorlig den er
- om du har inhibitorer, og hvor høje inhibitor-titre er
- det krævede faktor VIII-niveau.

Forebyggelse af blødning

Hvis du får KOGENATE Bayer for at forebygge blødninger (profylaktisk), vil din læge udregne din dosis. Denne vil sædvanligvis være mellem 20 og 40 IE octocog alfa pr. kg legemsvægt indsprøjtet med 2-3 dages mellemrum. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan det være nødvendigt at forkorte dosisintervallerne eller øge dosis.

Laboratorieprøver

Det anbefales kraftigt, at dit blod med passende mellemrum bliver undersøgt på et laboratorium. Dette sker for at sikre, at der er opnået tilstrækkelig koncentration af faktor VIII i blodet, og at denne fastholdes. Især ved større operationer skal substitutionsbehandlingen (behandling, der tilfører erstatning for det stof, som du ikke selv producerer) nøje overvåges ved at foretage analyse af blodets størkningsevne.

Anvendelse til børn og unge

KOGENATE Bayer kan anvendes til børn i alle aldre.

Hvis blødningen ikke er under kontrol

Hvis faktor VIII-koncentrationen i dit blod ikke når de forventede niveauer, eller hvis blødningen ikke er kommet under kontrol efter en tilsyneladende tilstrækkelig dosis, du have udviklet faktor VIII-inhibitorer (neutraliserende antistoffer) i dit blod. Dette skal kontrolleres af en erfaren læge.

Hvis du mener, at virkningen af dette lægemiddel er for kraftig eller for svag, skal du tale med din læge herom.

Patienter med inhibitorer (neutraliserende antistoffer)

Hvis din læge har fortalt dig, at du har dannet faktor VIII-inhibitorer, skal du muligvis anvende en større mængde af dette lægemiddel for at kontrollere en blødning. Hvis denne dosis ikke kan kontrollere din blødning, kan din læge overveje at give dig et yderligere præparat, nemlig et faktor VIIa-koncentrat eller et (aktiveret) protrombinkompleks-koncentrat.

Disse behandlinger skal ordineres af læger, der har erfaring med behandlingen af hæmofili A-patienter. Tal med din læge, hvis du ønsker flere oplysninger vedrørende dette.

Øg ikke den dosis af dette lægemiddel, du anvender for at kontrollere din blødning, uden at konsultere din læge.

Behandlingsvarighed

Din læge vil fortælle dig, hvor ofte og med hvilke intervaller behandling med dette lægemiddel skal foretages.

Behandling med KOGENATE Bayer som erstatning for faktor VIII-mangel, er normalt en livsvarig behandling.

Sådan skal du bruge KOGENATE Bayer

Dette lægemiddel er beregnet til indsprøjtning i en blodåre over 2-5 minutter afhængigt af den samlede mængde og dit velbefindende, og det skal anvendes inden for 3 timer efter, at det er opløst.

Sådan forberedes KOGENATE Bayer til anvendelse

Anvend kun de dele, der leveres med hver pakning med dette lægemiddel (hætteglas med pulver med Bio-set-hætte, fyldt injektionssprøjte med solvens (væske, som pulveret skal opløses i inden indsprøjtning) og venepunktursæt). Hvis disse dele ikke kan anvendes, skal du kontakte din læge. Hvis nogle af delene i pakningen er blevet åbnet eller beskadiget, må du ikke anvende dem.

Du skal filtrere det opløste præparat for anvendelse for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. **Du filtrerer det** ved at følge opløsnings- og/eller anvendelsestrinene, som beskrives nedenfor. Anvend det venepunktursæt, der leveres med præparatet, da det har et indbygget in-line-filter. Hvis du ikke kan anvende det venepunktursæt, der leveres med præparatet, skal du bruge et separat filter, sådan som din læge eller sygeplejerske har instrueret dig om.

Anvend ikke det venepunktursæt, der blev leveret med præparatet, til at udtage blod, da det indeholder et in-line-filter. Når du skal udtage blod før infusion, skal du anvende et administrationssæt uden filter og dernæst infundere lægemidlet gennem et injektionsfilter. Hvis du har spørgsmål om lægemidlet og om egnede, separate filtre, skal du kontakte lægen.

Dette lægemiddel må **ikke** blandes med andre infusionsvæsker. Anvend ikke opløsninger, der indeholder synlige partikler eller som er uklare. Følg din læges anvisninger nøje og brug den **detaljerede vejledning i opløsning og anvendelse af lægemidlet i slutningen af denne indlægsseddel.**

Hvis du har brugt for meget KOGENATE Bayer

Der er ikke indberettet symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII. Hvis du har brugt for meget KOGENATE Bayer, informer da din læge.

Hvis du har glemt at bruge KOGENATE Bayer

- Gå videre til din næste dosis med det samme, og fortsæt med regelmæssigt interval, som anvist af din læge.
- Du må ikke tage en dobbelt dosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge KOGENATE Bayer

Du må ikke holde op med at bruge KOGENATE Bayer uden at rådføre dig med din læge.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De **alvorligste** bivirkninger er **overfølsomhedsreaktioner** eller anafylaktisk shock (sjælden bivirkning).

Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, skal injektionen/infusionen **afbrydes øjeblikkeligt. Kontakt din læge omgående.**

Hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler, er det meget almindeligt (flere end 1 ud af 10 patienter), at der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2), mens hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage), er risikoen ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 patienter). Hvis det sker, kan din eller dit barns medicin stoppe med at virke korrekt, og du eller dit barn kan opleve vedvarende blødning. Kontakt i så fald straks din læge.

Samlet liste over bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

- udslæt/kløende udslæt
- lokale reaktioner på det sted, hvor du indsprøjtede medicinen (for eksempel brændende fornemmelse, forbigående rødme)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

- overfølsomhedsreaktioner, herunder alvorlig, pludselig allergisk reaktion (som kan omfatte udslæt, kvalme, nældefeber, angioødem, kulderystelser, ansigtsrødme, hovedpine, døsighed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, rastløshed, hurtig puls (takykardi), prikkende fornemmelse i huden eller anafylaktisk shock), fx trykken for brystet/ildebefindende, svimmelhed, kvalme og let nedsat blodtryk, som kan medføre, at du føler dig svimmel, når du rejser dig op)
- feber

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- smagsforstyrrelser

Hvis du oplever nogle af nedenstående symptomer under indsprøjtningen, kan dette være en tidlig advarsel om overfølsomhed eller en anafylaktisk reaktion:

- trykken i brystet/ildebefindende
- svimmelhed
- let nedsat blodtryk (hypotension), som kan få dig til at føle dig svimmel når du står op
- kvalme

Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør indsprøjtningen **afbrydes øjeblikkeligt**.
Kontakt din læge omgående.

Overfølsomhedsreaktioner

Under afprøvning på patienter udviklede ingen af patienterne klinisk relevante antistoftitre (titer: enhed for mængden af et virksomt stof i en opløsning, der giver en reaktion) mod de spormængder af muse- og hamsterprotein, der findes i præparatet. Der er risiko for allergiske reaktioner over for indholdsstoffer i medicinen, fx spor af muse- og hamsterprotein, hos visse patienter med anlæg for det.

Indberetning af bivirkninger

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte dem mod lys.

Inden udløbsdatoen på etiketten kan dette lægemiddel, hvis det opbevares i den ydre karton, opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber dette lægemiddel ved slutningen af denne 12-måneders periode eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Du må ikke opbevare den brugsfærdige opløsning i køleskab. Den blandede (rekonstituerede) opløsning skal anvendes inden for 3 timer. Dette præparat er til engangsbrug. Eventuel ikke-anvendt opløsning skal kasseres.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker partikler, eller hvis opløsningen er uklar.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

KOGENATE Bayer indeholder

Pulver:

Aktivt stof: Human koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), der er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi. Hvert hætteglas med KOGENATE Bayer indeholder nominelt 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE octocog alfa.

Øvrige indholdsstoffer: Glycin, natriumchlorid, calciumchlorid, histidin, polysorbat 80 og saccharose (*se slutningen på pkt. 2*).

Solvens:

Vand til injektionsvæske.

Udseende og pakningsstørrelse

KOGENATE Bayer findes som pulver og solvens (væske, som pulveret skal opløses i inden indsprøjtning) til opløsning til injektion. Pulveret er et tørt, hvidt til svagt gult pulver eller en pulverkage. Den fyldte injektionssprøjte indeholder vand til injektionsvæske til at opløse indeholdet i hætteglasset. Opløsningen fremstår som en klar væske. Medicinsk udstyr til opløsning og anvendelse findes i hver pakke med lægemidlet.

Hver pakke med KOGENATE Bayer indeholder et hætteglas med Bio-Set-overføringssystem og en fyldt injektionssprøjte med en separat stempelstang, samt et venepunktursæt (til insprøjtning i en vene), to spritservietter, to kompresser og to plaster.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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

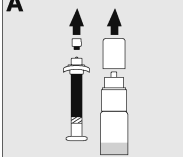


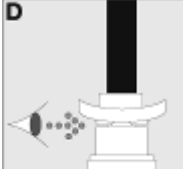
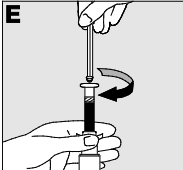


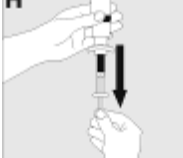
United Kingdom



Bayer plc
Tel: +44-(0)118 206 3000

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om KOGENATE Bayer på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Detaljerede instruktioner om opløsning og indgift af KOGENATE Bayer ved hjælp af hætteglas med Bio-set-overføringssystem:

1.	Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand. Opløsningen skal tilberedes på en ren og tør overflade.	
2.	Varm det uåbnede hætteglas med pulver og sprøjten med opløsningsvæske i dine hænder indtil det føles lige så varmt som dine hænder. Det må ikke blive varmere end legemstemperatur (højest 37 °C).	
3.	Fjern beskyttelseshætten fra hætteglasset ved forsigtigt at bevæge den fra side til side gentagne gange og samtidig trække opad. Fjern proppen fra det hvide låg på sprøjten (A).	
4.	Skru forsigtigt sprøjten på hætteglasset med pulver (B).	
5.	Placer hætteglasset på en fast, skridsikker overflade, og hold det fast med én hånd. Pres derefter fingerpladen nær sprøjtens spids ned ved at bruge tommel og pegefinger (C) indtil fingerpladen møder topkanten af Bio-Set.	
6.	Dette indikerer, at systemet er aktiveret (D).	
7.	Tilslut stempelstangen med sprøjten ved at skru den fast i gummiproppen (E).	
8.	Indsprøjt opløsningsvæsken i hætteglasset med pulver ved langsomt at trykke injektionssprøjtens stempel ned (F).	
9.	Opløs pulveret ved at dreje hætteglasset forsigtigt (G). Ryst ikke hætteglasset. Sørg for, at pulveret er fuldstændigt opløst før anvendelsen. Inspicer for partikler og misfarvning før administration. Brug ikke opløsninger, der indeholder synlige partikler, eller som er uklare	
9.	Vend hætteglasset/sprøjten, og før opløsningen over i sprøjten ved at trække stemplet udad med en langsom og jævn bevægelse (H). Sørg for, at hele indholdet i hætteglasset bliver trukket op i sprøjten. Hold sprøjten opret, og tryk på stemplet, indtil der ikke er mere luft i sprøjten.	

<p>10. Anlæg stase. Bestem indstikssted og rengør huden med en spritserviet og desinficer injektionsstedet som anvist af lægen. Punkter venen, og sæt injektionssættet fast med et plaster.</p>	
<p>11. Skru sprøjten af hætteglasset (I).</p>	
<p>12. Fatsgør sprøjten på venepunktursættet ved at skrue med uret og sørg for, at der ikke kommer blod ind i sprøjten (J).</p>	
<p>13. Fjern stasen.</p>	
<p>14. Indsprøjt opløsningen i en vene i løbet af 2-5 minutter, og kontroller samtidig kanylens position. Infusionshastigheden bør afstemmes efter patientens velbefindende, men må ikke være hurtigere end maksimalt 2 ml/min.</p>	
<p>15. Hvis det er nødvendigt med endnu en dosis, fjernes den tomme sprøjte ved at dreje mod uret. Opløs den krævede mængde lægemiddel og gentag trin 2-9 med en ny sprøjte, som du forbinder til venepunktursættet.</p>	
<p>16. Hvis yderligere dosis ikke er nødvendig, fjernes venepunktursæt og injektionssprøjte. Hold et kompres fast imod indstiksstedet på din udstrakte arm i ca. 2 minutter. Til slut lægges en lille kompressionsforbinding på indstiksstedet, og hvis nødvendigt et plaster.</p>	

Indlægsseddel: Information til brugeren

KOGENATE Bayer 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
KOGENATE Bayer 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret KOGENATE Bayer til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge KOGENATE Bayer
3. Sådan skal du bruge KOGENATE Bayer
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

KOGENATE Bayer indeholder det aktive stof rekombinant human koagulationsfaktor VIII (octocog alfa).

KOGENATE Bayer anvendes til behandling og profylakse af blødning hos voksne, unge og børn i alle aldre med blødersygdommen hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

KOGENATE Bayer indeholder ikke von Willebrand-faktor og må derfor ikke anvendes ved von Willebrands sygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge KOGENATE Bayer

Brug ikke KOGENATE Bayer

- hvis du er allergisk over for octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i KOGENATE Bayer (*angivet i punkt 6 og i slutningen af punkt 2*).
 - hvis du er overfølsom over for muse- eller hamsterproteiner
- Hvis du er usikker på dette, spørg da din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Vær ekstra forsigtig med at tage KOGENATE Bayer, og kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis:

- du får trykken for brystet, bliver svimmel, føler dig syg eller svag, eller bliver svimmel, når du står op, drejer det sig måske om en sjælden, alvorlig, pludseligt opstået allergisk reaktion (en såkaldt anafylaktisk reaktion) over for dette lægemiddel. Hvis dette sker, skal du **stoppe behandlingen øjeblikkeligt** og søge lægehjælp.
- din blødning ikke kan kontrolleres med din sædvanlige dosis af dette lægemiddel. Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor

VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med KOGENATE Bayer.

- du tidligere har dannet antistoffer mod faktor VIII, og du skifter til et andet faktor VIII-præparat, kan du risikere, at du igen danner antistoffer mod faktor VIII
- du har fået at vide, at du har en hjertesygdom, eller du har risiko for at få en hjertesygdom
- det er nødvendigt at anlægge centralt venekateter (CVK) til administration af KOGENATE Bayer. Du kan have risiko for CVK-relaterede komplikationer, herunder infektioner ved kateterstedet, bakterier i blodet (bakteriæmi) og dannelse af en blodprop (trombose) i det blodkar, hvor kateteret indsættes.

Din læge vil måske forestage undersøgelser for at sikre, at din nuværende dosis af dette lægemiddel er tilstrækkelig til, at der kan opnås et tilstrækkeligt niveau af faktor VIII.

Brug af anden medicin sammen med KOGENATE Bayer

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Børn og unge

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for patienter i alle aldersklasser, voksne og børn.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Der er ingen erfaring angående påvirkning af frugtbarheden eller med brug af KOGENATE Bayer under graviditet og amning. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du derfor spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Det er ikke sandsynligt, at KOGENATE Bayer vil påvirke frugtbarheden hos patienter af hverken han- eller hunkøn, da det aktive stof forekommer naturligt i kroppen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke blevet observeret, at KOGENATE Bayer påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

KOGENATE Bayer indeholder natrium

KOGENATE Bayer indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, og anses derfor for i det væsentlige at være natriumfri.

Dokumentation

Det anbefales at dokumentere navn og batchnummer for produktet, hver gang du bruger KOGENATE Bayer.

3. Sådan skal du bruge KOGENATE Bayer 500 IE

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens eller apotekpersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, på apoteket eller sygeplejersken.

Behandling af blødning

Din læge vil udregne dosis af dette lægemiddel, og hvor ofte du skal have det for at få det nødvendige niveau af faktor VIII-aktivitet i blodet. Lægen vil altid justere dosis, og hvor ofte du skal anvende det, i henhold til dine individuelle behov. Det afhænger af mange faktorer, hvor meget KOGENATE Bayer, du skal anvende, og hvor ofte:

- din vægt
- alvorlighedsgraden af din blødersygdom
- hvor blødningen er, og hvor alvorlig den er
- om du har inhibitorer, og hvor høje inhibitor-titrene er
- det krævede faktor VIII-niveau.

Forebyggelse af blødning

Hvis du får KOGENATE Bayer for at forebygge blødninger (profylaktisk), vil din læge udregne din dosis. Denne vil sædvanligvis være mellem 20 og 40 IE octocog alfa pr. kg legemsvægt indsprøjtet med 2-3 dages mellemrum. I nogle tilfælde, især hos yngre patienter, kan det være nødvendigt at forkorte dosisintervallerne eller øge dosis.

Laboratorieprøver

Det anbefales kraftigt, at dit blod med passende mellemrum bliver undersøgt på et laboratorium. Dette sker for at sikre, at der er opnået tilstrækkelig koncentration af faktor VIII i blodet, og at denne fastholdes. Især ved større operationer skal substitutionsbehandlingen (behandling, der tilfører erstatning for det stof, som du ikke selv producerer) nøje overvåges ved at foretage analyse af blodets styrkningsevne.

Anvendelse til børn og unge

KOGENATE Bayer kan anvendes til børn i alle aldre.

Hvis blødningen ikke er under kontrol

Hvis faktor VIII-koncentrationen i dit blod ikke når de forventede niveauer, eller hvis blødningen ikke er kommet under kontrol efter en tilsyneladende tilstrækkelig dosis, du have udviklet faktor VIII-inhibitorer (neutraliserende antistoffer) i dit blod. Dette skal kontrolleres af en erfaren læge.

Hvis du mener, at virkningen af dette lægemiddel er for kraftig eller for svag, skal du tale med din læge herom.

Patienter med inhibitorer (neutraliserende antistoffer)

Hvis din læge har fortalt dig, at du har dannet faktor VIII-inhibitorer, skal du muligvis anvende en større mængde af dette lægemiddel for at kontrollere en blødning. Hvis denne dosis ikke kan kontrollere din blødning, kan din læge overveje at give dig et yderligere præparat, nemlig et faktor VIIa-koncentrat eller et (aktiveret) protrombinkompleks-koncentrat.

Disse behandlinger skal ordineres af læger, der har erfaring med behandlingen af hæmofili A-patienter. Tal med din læge, hvis du ønsker flere oplysninger vedrørende dette.

Øg ikke den dosis af dette lægemiddel, du anvender for at kontrollere din blødning, uden at konsultere din læge.

Behandlingsvarighed

Din læge vil fortælle dig, hvor ofte og med hvilke intervaller behandling med dette lægemiddel skal foretages.

Behandling med KOGENATE Bayer som erstatning for faktor VIII-mangel, er normalt en livsvarig behandling.

Sådan skal du bruge KOGENATE Bayer

Dette lægemiddel er beregnet til indsprøjtning i en blodåre over 2-5 minutter afhængigt af den samlede mængde og dit velbefindende, og det skal anvendes inden for 3 timer efter, at det er opløst.

Sådan forberedes KOGENATE Bayer til anvendelse

Anvend kun de dele, der leveres med hver pakning med dette lægemiddel (forbindelsesstykke til hætteglas, fyldt injektionssprøjte med solvens (væske, som pulveret skal opløses i inden indsprøjtning) og venepunktursæt). Hvis disse dele ikke kan anvendes, skal du kontakte din læge. Hvis nogle af delene i pakningen er blevet åbnet eller beskadiget, må du ikke anvende dem.

Du skal filtrere det opløste præparat for anvendelse for at fjerne eventuelle partikler i opløsningen. **Du filtrerer det ved hjælp af forbindelsesstykke til hætteglas.**

Anvend ikke det venepunktursæt, der blev leveret med præparatet, til at udtage blod, da det indeholder et in-line-filter.

Dette lægemiddel må **ikke** blandes med andre infusionsvæsker. Anvend ikke opløsninger, der indeholder synlige partikler eller som er uklare. Følg din læges anvisninger nøje og brug den **detaljerede vejledning i opløsning og anvendelse af lægemidlet i slutningen af denne indlægsseddel.**

Hvis du har brugt for meget KOGENATE Bayer

Der er ikke indberettet symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII. Hvis du har brugt for meget KOGENATE Bayer, informer da din læge.

Hvis du har glemt at bruge KOGENATE Bayer

- Gå videre til din næste dosis med det samme, og fortsæt med regelmæssigt interval, som anvist af din læge.
- Du må ikke tage en dobbelt dosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge KOGENATE Bayer

Du må ikke holde op med at bruge KOGENATE Bayer uden at rådføre dig med din læge.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De **alvorligste** bivirkninger er **overfølsomhedsreaktioner** eller anafylaktisk shock (sjælden bivirkning).

Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, skal injektionen/infusionen **afbrydes øjeblikkeligt. Kontakt din læge omgående.**

Hos børn, som ikke tidligere har været i behandling med faktor VIII-lægemidler, er det meget almindeligt (flere end 1 ud af 10 patienter), at der udvikles inhibitor-antistoffer (se punkt 2), mens hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 behandlingsdage), er risikoen ikke almindelig (færre end 1 ud af 100 patienter). Hvis det sker, kan din eller dit barns medicin stoppe med at virke korrekt, og du eller dit barn kan opleve vedvarende blødning. Kontakt i så fald straks din læge.

Samlet liste over bivirkninger:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

- udslæt/kløende udslæt
- lokale reaktioner på det sted, hvor du indsprøjtede medicinen (for eksempel brændende fornemmelse, forbigående rødme)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 brugere):

- overfølsomhedsreaktioner, herunder alvorlig, pludselig allergisk reaktion (som kan omfatte udslæt, kvalme, nældefeber, angioødem, kulderystelser, ansigtsrødme, hovedpine, døsighed, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, rastløshed, hurtig puls (takykardi), prikkende fornemmelse i huden eller anafylaktisk shock), fx trykken for brystet/ildebefindende, svimmelhed, kvalme og let nedsat blodtryk, som kan medføre, at du føler dig svimmel, når du rejser dig op)
- feber

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- smagsforstyrrelser

Hvis du oplever nogle af nedenstående symptomer under indsprøjtningen, kan dette være en tidlig advarsel om overfølsomhed eller en anafylaktisk reaktion:

- trykken i brystet/ildebefindende
- svimmelhed
- let nedsat blodtryk (hypotension), som kan få dig til at føle dig svimmel når du står op
- kvalme

Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør indsprøjtningen **afbrydes øjeblikkeligt**.
Kontakt din læge omgående.

Overfølsomhedsreaktioner

Under afprøvning på patienter udviklede ingen af patienterne klinisk relevante antistoftitre (titer: enhed for mængden af et virksomt stof i en opløsning, der giver en reaktion) mod de spormængder af muse- og hamsterprotein, der findes i præparatet. Der er risiko for allergiske reaktioner over for indholdsstoffer i medicinen, fx spor af muse- og hamsterprotein, hos visse patienter med anlæg for det.

Indberetning af bivirkninger

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte dem mod lys.

Inden udløbsdatoen på etiketten kan dette lægemiddel, hvis det opbevares i den ydre karton, opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i en begrænset periode på 12 måneder. I dette tilfælde udløber dette lægemiddel ved slutningen af denne 12-måneders periode eller ved udløbsdatoen på hætteglasset, hvis det er en tidligere dato. Den nye udløbsdato skal noteres på den ydre karton.

Du må ikke opbevare den brugsfærdige opløsning i køleskab. Den blandede (rekonstituerede) opløsning skal anvendes inden for 3 timer. Dette præparat er til engangsbrug. Eventuel ikke-anvendt opløsning skal kasseres.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker partikler, eller hvis opløsningen er uklar.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

KOGENATE Bayer indeholder

Pulver:

Aktivt stof: Human koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), der er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi. Hvert hætteglas med KOGENATE Bayer indeholder nominelt 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE octocog alfa.

Øvrige indholdsstoffer: Glycin, natriumchlorid, calciumchlorid, histidin, polysorbat 80 og saccharose (*se slutningen på pkt. 2*).

Solvens:

Vand til injektionsvæske

Udseende og pakningsstørrelse

KOGENATE Bayer findes som pulver og solvens (væske, som pulveret skal opløses i inden indsprøjtning) til opløsning til injektion. Pulveret er et tørt, hvidt til svagt gult pulver eller en pulverkage. Den fyldte injektionssprøjte indeholder vand til injektionsvæske til at opløse indeholdet i hætteglasset. Opløsningen fremstår som en klar væske. Medicinsk udstyr til opløsning og anvendelse findes i hver pakke med lægemidlet.

Hver pakke med KOGENATE Bayer indeholder et hætteglas og en fyldt injektionssprøjte med en separat stempelstang, samt et forbindelsesstykke til hætteglas, et venepunktursæt (til indsprøjtning i en vene), to spritservietter, to kompresser og to plaster.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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 ΑΒΕΕ

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


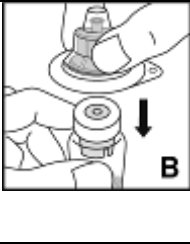

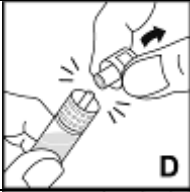

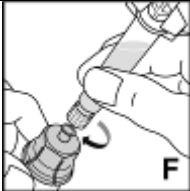
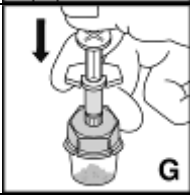
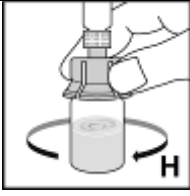
Bayer plc


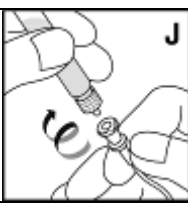
Tel: +44-(0)118 206 3000

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere oplysninger om KOGENATE Bayer på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Detaljerede instruktioner om opløsning og indgift af KOGENATE Bayer ved hjælp af hætteglas med forbindelsesstykke til hætteglas:

1.	Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.	
2.	Varm både et uåbnet hætteglas og en sprøjte i dine hænder til de har en behagelig temperatur (ikke over 37 °C).	
3.	Fjern beskyttelseshætten fra hætteglasset (A), rengør gummiproppen på hætteglasset med en spritserviet og lad den tørre før brug.	
4.	Anbring hætteglasset på en fast, skridsikker overflade. Fjern papirhætten på plastikhylstret på forbindelsesstykket til hætteglasset. Fjern ikke forbindelsesstykket fra plastikhylstret. Hold på plastikhylstret, placér forbindelsesstykket på hætteglasset, og pres det fast ned (B). Forbindelsesstykket vil fæstne sig til hætteglassets hætte. Fjern endnu ikke plastikhylstret endnu.	
5.	Hold den fyldte injektionssprøjte med vand til injektion lodret. Tag stempelstangen som vist på tegningen, og fastgør stangen ved at dreje den ned i proppens gevind med uret (C).	
6.	Hold på injektionssprøjtens cylinder og knæk injektionssprøjtens hætte af (D). Rør ikke enden på injektionssprøjten eller andre overflader med hænderne. Sæt injektionssprøjten til side til senere brug.	
7.	Fjern og kassér nu plastikhylstret til forbindelsesstykket (E).	
8.	Fastgør den fyldte injektionssprøjte til forbindelsesstykkets gevind ved at skrue med uret (F).	
9.	Indsprøjt opløsningen ved langsomt at trykke stempelstangen ned (G).	
10.	Drej hætteglasset forsigtigt rundt til alt materiale er opløst (H). Ryst ikke hætteglasset. Sørg for, at alt pulveret er fuldstændigt opløst. Inspicer visuelt for partikler og misfarvning før anvendelse. Brug ikke opløsninger, der indeholder synlige partikler eller uklarheder.	

<p>11. Hold hætteglasset med bunden i vejret over forbindelsesstykke til hætteglas og injektionssprøjten (I). Fyld injektionssprøjten ved at trække stemplet langsomt og forsigtigt ud. Sørg for, at hele indholdet i hætteglasset er overført til injektionssprøjten. Hold sprøjten opret, og tryk på stemplet, indtil der ikke er mere luft i sprøjten.</p>	
<p>12. Anlæg staseslange om armen.</p>	
<p>13. Bestem indstiksstedet, rengør huden en spritserviet, og forbered indstiksstedet antiseptisk, som din læge har fortalt dig.</p>	
<p>14. Stik kanylen ind i venen, og fastgør venepunktursættet med et plaster.</p>	
<p>15. Hold forbindelsesstykket til hætteplasset på plads, fjern sprøjten fra forbindelsesstykket til hætteglasset (sidstnævnte skal blive siddende på hætteglasset). Sæt sprøjten til venepunktursættet og sørg for, at der ikke kommer blod ind i sprøjten (J).</p>	
<p>16. Fjern staseslangen.</p>	
<p>17. Indsprøjt opløsningen i en vene i løbet af 2-5 minutter, mens du holder øje med kanylens position. Indsprøjtningshastigheden bør afstemmes efter dit velbefindende, men må ikke være hurtigere end 2 ml/min.</p>	
<p>18. Hvis en yderligere dosis er nødvendig, brug da en ny sprøjte med pulver opløst som angivet ovenfor.</p>	
<p>19. Hvis yderligere dosis ikke er nødvendig, fjernes venepunktursæt og injektionssprøjte. Hold en serviet fast imod indstiksstedet på din udstrakte arm i ca. 2 minutter. Til slut lægges en lille kompressionsforbinding på indstiksstedet, og hvis nødvendigt et plaster.</p>	

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Behandling af kongenit hæmofili er på nuværende tidspunkt baseret på profylaktisk eller behovsbestemt erstatningsterapi med koagulationsfaktor VIII (FVIII). Produkter til FVIII-erstatningsterapi kan generelt inddeles i to brede grupper: plasmaderiveret FVIII (pdFVIII) og rekombinant FVIII (rFVIII). Der er godkendt en lang række enkeltprodukter med pdFVIII og rFVIII til anvendelse i EU.

En vigtig komplikation ved FVIII-behandling er dannelse af IgG-alloantistoffer (inhibitorer), som neutraliserer aktiviteten af FVIII, hvorved blødningskontrollen mistes. Patienter, der har dannet inhibitorer, behøver omhyggelig individuel behandling og kan være behandlingsresistente.

Både med pdFVIII og rFVIII kan behandlingen medføre dannelse af inhibitorer (som, ved testning med Nijmegen-metoden i Bethesda-assayet, er defineret som $\geq 0,6$ Bethesda-enheder (BU) for en "lavtiter"-inhibitor og > 5 BU for en "højtiter"-inhibitor).

Hos hæmofili-A patienter, der får FVIII-produkter, forekommer inhibitordannelse hovedsagelig hos tidligere ubehandlede patienter eller minimalt behandlede patienter i de første 50 eksponeringsdage af behandlingen. Hos tidligere behandlede patienter (PTP) er der mindre tendens til forekomst af inhibitorer.

De kendte risikofaktorer for inhibitordannelse kan inddeles i patientrelaterede og behandlingsrelaterede faktorer:

- Til patientrelaterede risikofaktorer hører mutation af F8-genet, hæmofiliens sværhedsgrad, etnicitet, familiær anamnese vedrørende inhibitordannelse, og muligvis HLA-DR-konstitution (Human Leukocyt Antigen-antigen D-relateret konstitution).
- Til behandlingsrelaterede faktorer hører eksponeringens intensitet og antal eksponeringsdage, idet behovsrelateret behandling medfører større risiko end profylakse, især i forbindelse med faesignaler såsom traumer eller operationer; også ung alder ved første behandling medfører højere risiko.

Det er fortsat usikkert, om der er væsentlig forskel i risikoen for inhibitordannelse mellem forskellige typer FVIII-erstatningsprodukter. Forskelle mellem produkterne i hver FVIII-klasse og deraf betingede forskelle i risiko mellem de enkelte produkter er biologisk sandsynlige. PdFVIII- klassen består af produkter med eller uden Von Willebrand-faktor (VWF), og produkter med VWF indeholder forskellige mængder af VWF. Visse eksperimentelle undersøgelser har peget på, at VWF spiller en rolle ved at beskytte FVIII-epitoper mod at blive genkendt af de antigenpræsenterende celler, hvorved immunogeniciteten mindskes. Dette forbliver dog teoretisk. VWF findes ikke i rFVIII, men der er betydelig heterogenitet inden for rFVIII-klassen, f.eks. som følge af forskelle i de anvendte fremstillingsprocesser, og der er fremstillet en lang række produkter fra forskellige fremstillere i løbet af de sidste 20 år. Disse forskelle i fremstillingsproces (herunder de forskellige cellelinjer anvendt til at fremstille rFVIII-produkterne) kan teoretisk føre til forskelle i immunogenicitet.

I maj 2016 offentliggjordes en åben, randomiseret, kontrolleret undersøgelse til sammenligning af forekomsten af inhibitorer i de to klasser (pdFVIII- og rFVIII-produkter) i New England Journal of Medicine¹. Denne undersøgelse er kendt som SIPPET-undersøgelsen ("Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers") (undersøgelse af inhibitorer hos småbørn, der eksponeres for plasmaprodukter). Den blev udført for at sammenligne den relative risiko for inhibitorer hos patienter, der behandles med hhv. pdFVIII og rFVIII. Undersøgelsen viste, at hos de patienter, der blev behandlet med rFVIII-produkter, var forekomsten af alle inhibitorer 87 % højere end hos dem,

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

der blev behandlet med pdFVIII (som indeholdt VWF) (risikoforhold 1,87 med 95 % SI [1,17; 2,96]).

Den 6. juli 2016 foretog Paul-Ehrlich-instituttet i Tyskland foranlediget af lægemiddelovervågningsdata en indbringelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, og anmodede PRAC om at vurdere den potentielle betydning af resultaterne af SIPPET-undersøgelsen for markedsføringstilladelse for relevante FVIII-produkter og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt disse bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages, og hvorvidt der bør indføres risikominimeringsforanstaltninger. Indbringelsen vedrører risikoen for dannelse af inhibitorer hos tidligere ubehandlede patienter.

I tilslutning til den nylige offentliggørelse af SIPPET-undersøgelsen blev indehaverne af markedsføringstilladelse anmodet om at vurdere, hvilken potentiel betydning resultaterne af denne undersøgelse og andre relevante sikkerhedsdata vedrørende dannelse af inhibitorer hos tidligere ubehandlede patienter kan have for markedsføringstilladelsen for deres FVIII-produkt, herunder at overveje risikominimeringsforanstaltninger.

De ledende forfattere til SIPPET-undersøgelsen blev desuden opfordret til at besvare en række spørgsmål om undersøgelsesmetoderne og -resultaterne og fremlægge deres konklusioner på PRAC's plenarmøde i februar 2017. For at nå frem til sin konklusion tog PRAC ligeledes hensyn til oplysninger, der blev forelagt af de ledende forfattere af SIPPET-undersøgelsen under indbringelsen.

Klinisk diskussion

Offentliggjorte observationsundersøgelser

Svarene fra indehaverne af markedsføringstilladelse henviste til en række offentliggjorte observationsundersøgelser (bl.a. CANAL, RODIN, FranceCoag og UKHCDO), som skulle vurdere eventuelle forskelle i risiko for inhibitordannelse mellem klasserne pdFVIII og rFVIII samt eventuel forskel i risiko for inhibitordannelse mellem produkterne i rFVIII-klassen.

Disse undersøgelser har givet forskellige resultater og er behæftet med begrænsninger som følge af at være observationsundersøgelser, navnlig eventuel selektionsbias. Risikoen for inhibitordannelse er multifaktoriel (bortset fra en eventuel formodet produktspecifik risiko), og ved sådanne undersøgelser har det ikke altid været muligt at indsamle oplysninger om relevante kovariater og tilpasse analyserne dertil; resterende konfundering udgør uundgåeligt en væsentlig usikkerhed. Desuden er der med tiden sket ændringer i fremstillingsprocessen for de enkelte produkter og i centrenes respektive behandlingsregimer, hvorfor produkterne ikke altid er direkte sammenlignelige. Disse faktorer gør det udfordrende at kontrollere sådanne undersøgelser og fortolke resultaterne.

I CANAL-undersøgelsen² fandtes ingen tegn på en klasseforskel, herunder pdFVIII-produkter med betydelige mængder von Willebrand-faktor; for "klinisk relevante" inhibitorer var det justerede risikoforhold 0,7 (med 95 % SI [0,4; 1,1]), og for højtiterhæmmere (≥ 5 BU) 0,8 (med 95 % SI [0,4; 1,3]).

I RODIN/Pednet undersøgelsen³ fandtes heller ikke evidens for en klasseforskel i risikoen for inhibitordannelse mellem alle pdFVIII vs. alle rFVIII; for "klinisk relevante" inhibitorer var det justerede risikoforhold 0,96 (med 95 % SI [0,62; 1,49]), og for højtiterhæmmere (≥ 5 BU) 0,95 (95 % SI [0,56; 1,61]). Undersøgelsen viste imidlertid tegn på større risiko for inhibitorer (alle og

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>

højtiter-) for 2. generations rFVIII octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) end for 3. generations rFVIII octocog alfa (dette skyldtes udelukkende data for Advate).

I lighed med RODIN/Pednet blev der i UKHCDO-undersøgelsen fundet at være signifikant større risiko for inhibitorer (alle og højtiter-) med Kogenate FS/Helixate NexGen (2. generations rFVIII) end med Advate (3. generations rFVIII). Denne forskel blev dog ikke-signifikant, når man udelukkede patienter i Det Forenede Kongerige (også dem, der indgik i RODIN/Pednet-undersøgelsen). Der var desuden evidens for højere risiko med Refacto AF (endnu et 3. generations rFVIII) end med Advate, men kun for al inhibitor dannelse. Ligesom i UKHCDO-undersøgelsen fandtes der i FranceCoag-undersøgelsen ikke for noget rFVIII-produkt statistisk signifikant højere risiko end for Advate, når man udelukkede franske patienter (også dem, der indgik i RODIN/Pednet-undersøgelsen).

Forud for den aktuelle indbringelse blev det bemærket, at PRAC allerede havde overvejet konsekvenserne af RODIN/Pednet-, UKHCDO- og FranceCoag-undersøgelserne for EU-markedsføringstilladelse for FVIII-produkter. I 2013 havde PRAC konkluderet, at resultaterne af RODIN/Pednet-undersøgelserne ikke var tilstrækkeligt substantielle til at underbygge en konklusion om, at Kogenate FS/Helixate NexGen var forbundet med højere risiko for dannelse af faktor VIII-inhibitorer end andre produkter. I 2016 havde PRAC gennemgået resultaterne af en meta-analyse af alle tre undersøgelser (RODIN/Pednet, UKHCDO og FranceCoag) og igen konkluderet, at den aktuelt foreliggende evidens ikke bekræfter, at Kogenate Bayer/Helixate NexGen er forbundet med højere risiko for faktor VIII-inhibitorer hos tidligere ubehandlede patienter end andre rekombinante faktor VIII-produkter.

Undersøgelser sponsoreret af markedsføringstilladelsesindehaverne

Markedsføringstilladelsesindehaverne forelagde en analyse af dannelsen af lav- og højinhæmmer hos tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A (FVIII <1%) i alle kliniske forsøg og observationsstudier, der var udført med deres produkter, sammen med en kritisk diskussion af disse undersøgelser begrænsninger.

Dataene var hentet fra en meget lang række forskelligartede undersøgelser for forskellige produkter og over tid. Mange af disse undersøgelser var små og ikke udformet specielt med henblik på at evaluere risikoen for inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A. Undersøgelserne var for størstedelen enkeltarmede og tilvejebringer ikke data til en komparativ analyse (hverken mellem pdFVIII og rFVIII som klassevurdering, eller inden for rFVIII-klassen). Beregningerne af inhibitorandelen for de enkelte produkter i disse undersøgelser er dog stort set i overensstemmelse med resultaterne fra store observationsstudier.

I de større og mere relevante undersøgelser vedrørende pdFVIII-produkter lå den observerede hyppighed af inhibitor dannelse (ofte ikke angivet som høj- eller lavtiter) i området 3,5-33 %, for størstedelen 10-25 %. I mange tilfælde blev der imidlertid givet for få oplysninger om metoder, patientpopulationer og inhibitorernes art til, at oplysningerne kan vurderes i sammenhæng med nyere offentliggjorte data. For de fleste rFVIII-produkter foreligger der nyere og mere relevante oplysninger fra kliniske forsøg hos tidligere ubehandlede patienter. I disse undersøgelser er hyppigheden af inhibitorer mellem 15 og 38 % for alle inhibitorer og mellem 9 og 22,6 % for højtiter-inhibitorer, altså i området "meget almindelig".

PRAC tog ligeledes hensyn til foreløbige resultater, som markedsføringstilladelsesindehaverne havde indsendt fra igangværende undersøgelser fra CSL (CRD019_5001) og Bayer (Leopold KIDS, 13400, del B.).

PRAC gennemgik endvidere kliniske undersøgelser og den videnskabelige litteratur for *de novo*-inhibitorer hos tidligere behandlede patienter. Analysen viste, at hyppigheden af inhibitor dannelse er meget lavere hos tidligere behandlede end hos tidligere ubehandlede patienter. De foreliggende

data viste, at hyppigheden i mange undersøgelser, herunder EUHASS-registeret (Iorio A, 2017⁴, Fischer K, 2015⁵), kunne klassificeres som "ikke almindelig".

SIPPET-undersøgelsen

SIPPET-undersøgelsen var en åben, randomiseret multinational multicenterundersøgelse af forekomsten af neutraliserende alloantistoffer hos patienter med svær kongenit hæmofili A (FVIII-koncentration i plasma <1 %) ved anvendelse af enten pdFVIII- eller rFVIII-koncentrat. Egnede patienter (<6 år, hankøn, alvorlig hæmofili A, ingen tidligere behandling med et FVIII-koncentrat eller kun minimal behandling med blodkomponenter) blev inkluderet fra 42 centre. I undersøgelsen vurderedes som primært og sekundært udfald hhv. forekomsten af alle inhibitorer ($\geq 0,4$ BU/ml) og forekomsten af højtiter-inhibitorer (≥ 5 BU/ml).

Der blev dannet inhibitorer hos 76 patienter, heraf 50 med højtiter-inhibitorer (≥ 5 BU). Der blev dannet inhibitorer hos 29 af de 125 patienter, der blev behandlet med pdFVIII (20 af patienterne havde højtiter-inhibitorer), og hos 47 af de 126 patienter, der blev behandlet med rFVIII (30 af patienterne havde højtiter-inhibitorer). Den kumulative forekomst af alle inhibitorer var 26,8 % (95 % SI [18,4; 35,2]) for pdFVIII, og 44,5 % (95 % SI [34,7; 54,3]) for rFVIII; den kumulative forekomst af højtiter-inhibitorer var henholdsvis 18,6 % (95 % SI [11,2; 26,0]) og 28,4 % (95 % SI [19,6; 37,2]). I Cox-regressionsmodeller for det primære endepunkt alle inhibitorer var rFVIII forbundet med en 87 % højere forekomst end pdFVIII (risikoforhold 1,87 med 95 % SI [1,17; 2,96]). Denne sammenhæng iagttoges konsekvent ved flerdimensional analyse. For højtiter-inhibitorer var risikoforholdet 1,69 med 95 % SI [0,96; 2,98]).

Ad hoc-ekspertgruppemøde

PRAC gennemgik synspunkter, der var udtrykt af eksperter på et ad hoc-møde. Ekspertgruppen var af den opfattelse, at de relevante foreliggende datakilder er taget i betragtning. Ekspertgruppen udtrykte, at der behøves yderligere data for at fastslå, om der er klinisk relevante forskelle i hyppigheden af inhibitor dannelse mellem forskellige faktor VIII-produkter, og at sådanne data principielt bør indsamles separat for hvert enkelt produkt, da graden af immunogenicitet vanskeligt kan generaliseres på tværs af produktkategorierne (dvs. rekombinant vs. plasmaderiveret).

Blandt eksperterne var der desuden enighed om, at graden af forskellige produkters immunogenicitet overordnet var tilstrækkeligt beskrevet med de af PRAC foreslåede ændringer af produktresuméet, der fremhæver den kliniske relevans af inhibitor dannelse (især lavtiter- vs. højtiter-inhibitorer) samt hyppigheden "meget almindelig" hos tidligere ubehandlede patienter og "ikke almindelig" hos tidligere behandlede patienter. Eksperterne foreslog desuden undersøgelser til yderligere karakterisering af de immunogene egenskaber af faktor VIII-lægemidler (f.eks. mekanistiske undersøgelser og observationsundersøgelser).

Diskussion

PRAC fandt, at SIPPET-undersøgelsen i kraft af, at den er en prospektiv, randomiseret undersøgelse, har undgået mange af de designbetingede begrænsninger ved de observationsundersøgelser og registerbaserede undersøgelser, der hidtil er udført til evaluering af risikoen for inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter. PRAC finder imidlertid, at der er usikkerheder omkring SIPPET-undersøgelsens resultater, som udelukker en konklusion om, at risikoen for inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter er højere ved behandling med

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, Zanon 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, Peyvandi 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.

rFVIII-produkter end med de pdFVIII-produkter, der er anvendt i denne kliniske undersøgelse; dette uddybes nærmere i det følgende:

- Analyse af SIPPET giver ikke mulighed for produktspecifikke konklusioner, da undersøgelsen kun omhandler visse få FVIII-produkter. Undersøgelsens design og styrke var ikke beregnet til at generere tilstrækkelige produktspecifikke data og derved drage konklusioner om risikoen for inhibitor dannelse med de enkelte produkter. Navnlig fik kun 13 patienter (10 % af FVIII-armen) et tredje generations rFVIII-produkt. Trods den manglende substantielle evidens til underbygning af forskelle i risici mellem forskellige rFVIII-produkter kan forskelle i risiko dog ikke udelukkes, da der er tale om en sammensat produktklasse med forskelle i sammensætning og formulering. Der er derfor stor usikkerhed forbundet med at ekstrapolere resultaterne af SIPPET til hele rFVIII-klassen, især til senere godkendte rFVIII-produkter, der ikke er omfattet af SIPPET-undersøgelsen.
- SIPPET-undersøgelsen har metodologiske begrænsninger, navnlig usikkerheden om, hvorvidt randomiseringsprocessen (blokstørrelse på 2) kan have indført selektionsbias i undersøgelsen.
- Der var desuden afvigelser fra den endelige protokol og statistiske analyseplan. Forbeholdene vedrørende statistikken består i, at der ikke er offentliggjort en præspecificeret primæranalyse, og at undersøgelsen blev standset tidligt efter offentliggørelsen af RODIN-undersøgelsen som tegn på, at Kogenate FS kan være forbundet med øget risiko for inhibitor dannelse. Skønt dette kunne være undgået, øger tidlig afslutning af en åben undersøgelse muligheden for investigator-bias og sandsynligheden for at registrere en virkning, der ikke er til stede.
- Behandlingsregimerne i EU er forskellige fra dem, der er anvendt i SIPPET-undersøgelsen. Dette sætter spørgsmålstegn ved undersøgelsens relevans for klinisk praksis i EU (og dermed for produkterne omfattet af denne procedure). Det er usikkert, om resultaterne af SIPPET kan ekstrapoleres til risikoen for inhibitorer hos tidligere ubehandlede patienter ved den nuværende kliniske praksis i EU, eftersom der i tidligere undersøgelser er udtrykt formodning om, at behandlingsform og -intensitet er risikofaktorer for inhibitor dannelse. Det må anses for vigtigt, at den godkendte dosering i EU-produktresuméerne ikke omfatter modificeret profylakse (som defineret i SIPPET-undersøgelsen), og at det er uklart, i hvilket omfang den tilsyneladende uligevægt i de uspecificerede andre kombinationer af behandlingsformer har påvirket resultaterne af SIPPET. Det er således usikkert, om den forskel i risikoen for inhibitor dannelse, der er iagttaget i SIPPET-undersøgelsen, ville ses hos patientpopulationer, der behandles efter rutinen i andre lande med en anden behandlingsform (dvs. primær profylakse) end den, der er anvendt i undersøgelsen. Denne usikkerhed ophæves ikke helt af de supplerende præciseringer, der er givet af SIPPET-forfatterne.

Efter at have taget hensyn til ovennævnte resultater fra SIPPET, den offentliggjorte litteratur og alle oplysninger fra markedsføringstilladelsesindehaverne samt synspunkterne udtrykt af eksperterne på *ad hoc*-ekspertmødet, konkluderede PRAC:

- at inhibitor dannelse er en kendt risiko med både pdFVIII- og rFVIII-produkter, og at der, skønt der i de kliniske undersøgelser for visse enkeltprodukter er udpeget et begrænset antal tilfælde af inhibitor dannelse, typisk er tale om små undersøgelser med metodiske begrænsninger, eller undersøgelser med et design, der ikke er velegnet til at vurdere denne risiko,
- at FVIII-produkter er forskelligartede, og at det ikke kan udelukkes, at der er forskelle mellem de enkelte produkter i hyppigheden af inhibitor dannelse,

- at der i de enkelte undersøgelser er stor spredning i graden af inhibitor dannelse på tværs af produkterne, men at direkte sammenligning af undersøgelsesresultaterne er tvivlsom pga. forskelligartetheden af undersøgelsesmetoder og patientpopulationer over tid,
- SIPPET-undersøgelsens design var ikke beregnet til at vurdere risikoen for inhibitor dannelse for de enkelte produkter, og undersøgelsen omfattede kun et begrænset antal FVIII-produkter. På grund af produkternes forskelligartethed er der stor usikkerhed forbundet med at ekstrapolere resultaterne af undersøgelser, som kun har vurderet klassevirkninger, til enkeltprodukter, navnlig dem (herunder nyligt godkendte), som ikke er omfattet af sådanne undersøgelser,
- endelig at størstedelen af de undersøgelser, der vurderer forskelle mellem klasser af FVIII-produkter hvad angår risikoen for inhibitor dannelse, hidtil har været behæftet med en række potentielle metodologiske begrænsninger, og at der på grundlag af de gennemgåede tilgængelige data ikke er sammenhængende, klar evidens for forskelle i relativ risiko mellem klasser af FVIII-produkter. Det må specielt bemærkes, at resultaterne af SIPPET-undersøgelsen samt af de enkelte kliniske forsøg og observationsstudier, der indgår i besvarelsene fra markedsføringstilladelsesindehaverne, ikke er tilstrækkelige til at bekræfte gennemgående statistisk og klinisk meningsfulde forskelle i inhibitorrisiko mellem produktklasserne rFVIII og pdFVIII.

På ovenstående baggrund anbefalede PRAC følgende ajourføringer af produktresuméets pkt. 4.4, 4.8 og 5.1 og indlægssedlens afsnit 2 og 4 for FVIII-produkter, der er indiceret til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili A (kongenit faktor VIII-mangel):

- Produktresuméets pkt. 4.4 ændres med tilføjelse af en advarsel om den kliniske vigtighed af at overvåge patienter for dannelse af FVIII-inhibitorer (med særlig advarsel om de kliniske konsekvenser af lavtiter- sammenlignet med højtiter-inhibitorer).
- Vedrørende produktresuméets pkt. 4.8 og 5.1 bemærkede PRAC, at der for indeværende er adskillige FVIII-produkter, som henviser til undersøgelsesresultater, der ikke giver mulighed for en endelig konklusion om inhibitorrisikoen for de enkelte produkter. Da evidensen peger på, at alle produkter indeholdende humant FVIII indebærer risiko for inhibitor dannelse, skal sådanne udsagn fjernes. De foreliggende data underbygger, at hyppigheden af FVIII-inhibitor dannelse ligger i intervallerne "meget almindelig" og "ikke almindelig" for henholdsvis tidligere ubehandlede og tidligere behandlede patienter. PRAC anbefaler derfor, at produktresuméerne rettes ind efter disse hyppigheder, medmindre det begrundes med produktspecifikke data. For produkter, for hvilke pkt. 4.2 indeholder følgende udsagn vedrørende tidligere ubehandlede patienter: "*Tidligere ubehandlede patienter. Sikkerheden og virkningen af {(sær)navn} hos tidligere ubehandlede patienter er endnu ikke fastlagt. Der foreligger ingen data. >*", bør ovennævnte hyppighed for tidligere ubehandlede patienter ikke anføres. I relation til pkt. 5.1 bør enhver henvisning til undersøgelserne af inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter og tidligere behandlede patienter slettes, medmindre undersøgelserne er udført i overensstemmelse med en pædiatrisk undersøgelsesplan eller giver substantiel evidens for en hyppighed af inhibitorer, der hos tidligere ubehandlede patienter er mindre end "*meget almindelig*" eller hos tidligere behandlede patienter forskellig fra "ikke almindelig" (som fastlagt i bilagene til PRAC's vurderingsrapport).

I tilslutning til vurderingen af samtlige besvarelser fra indehaveren af markedsføringstilladelsen for susoctocog alfa (Obizur) er PRAC af den opfattelse, at resultatet af denne artikel 31-indbringelsesprocedure ikke bør finde anvendelse på dette produkt på baggrund af indikationen for Obizur (erhvervet hæmofili A som følge af inhibitor-antistoffer mod endogen FVIII) og forskellen i målpopulation.

Benefit/risk-forhold

Baseret på den nuværende evidens fra SIPPET-undersøgelsen samt data fra de enkelte kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser, der er indeholdt i besvarelserne fra markedsføringstilladelsesindehaverne, og de synspunkter, der er udtrykt af eksperterne på *ad hoc*-ekspertmødet, var der i PRAC enighed om, at den nuværende evidens ikke giver klar og sammenhængende evidens for en statistisk og klinisk meningsfuld forskel i inhibitorrisiko mellem rFVIII- og pdFVIII-produkter. Der kan ikke drages konklusioner om VWF's rolle i beskyttelsen mod inhibitor dannelse.

I betragtning af disse produkters forskelligartethed kan det ikke udelukkes, at visse enkeltprodukter i igangværende eller fremtidige undersøgelser af tidligere ubehandlede patienter vil blive kædet sammen med øget risiko for inhibitor dannelse,

I de enkelte undersøgelser er der hos tidligere ubehandlede patienter påvist en bred vifte af hyppigheder af inhibitor dannelse med forskellige produkter, og SIPPET-undersøgelsens design var ikke beregnet til at skelne mellem de enkelte produkter i hver klasse. På grund af meget forskellige undersøgelsesmetoder og patientpopulationer, som er undersøgt over tid, og de usammenhængende resultater af undersøgelserne fandt PRAC, at evidensen som helhed ikke underbygger en konklusion om, at rekombinante faktor VIII-lægemidler som klasse medfører større risiko for inhibitor dannelse end klassen deriveteret af plasma.

PRAC bemærkede desuden, at for adskillige FVIII-produkter henviser den nuværende produktinformation til undersøgelsesresultater, som ikke tillader en definitiv konklusion om inhibitorrisikoen for de enkelte produkter. Da de foreliggende data underbygger, at alle produkter med human FVIII medfører risiko for inhibitor dannelse med hyppigheden "meget almindelig" og "ikke almindelig" for henholdsvis tidligere ubehandlede og tidligere behandlede patienter, anbefaler PRAC, at produktresuméerne rettes ind efter disse hyppigheder, medmindre det er underbygget med produktspecifikke data.

På ovenstående baggrund konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for faktor VIII-produkter, der er indiceret til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili A (kongenit faktor VIII-mangel) fortsat er positivt under forudsætning af, at der foretages de vedtagne ændringer af produktinformationen (produktresuméets pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Fornyet overvejelserprocedure

Efter vedtagelse af PRAC's anbefaling på PRAC's møde i maj 2017 gav markedsføringstilladelsesindehaveren LFB Biomedicaments udtryk for at være uenig i PRAC's indledende anbefaling.

På baggrund af den detaljerede begrundelse fremlagt af markedsføringstilladelsesindehaveren foretog PRAC en fornyet overvejelse af de foreliggende data i forbindelse med den fornyede overvejelse.

PRAC's diskussion om begrundelsen for fornyet overvejelse

SIPPET-undersøgelsens design var ikke beregnet til at vurdere risikoen for inhibitor dannelse for de enkelte produkter, og undersøgelsen omfattede kun et begrænset antal FVIII-produkter. På grund af produkternes forskelligartethed er der stor usikkerhed forbundet med at ekstrapolere resultaterne af undersøgelser, som kun har vurderet klassevirkninger, til enkeltprodukter, navnlig dem (herunder nyligt godkendte), som ikke er omfattet af sådanne undersøgelser. Resultaterne af SIPPET-undersøgelsen såvel som af de enkelte kliniske forsøg og observationsundersøgelser er ikke tilstrækkelige til at bekræfte gennemgående statistisk og klinisk betydningsfulde forskelle i inhibitorrisiko mellem produktklasserne rFVIII og pdFVIII.

Overordnet fastholder PRAC som sine konklusioner, at pkt. 4.8 i produktresuméet bør indeholde standardiserede oplysninger om hyppigheden for FVIII-produkter hos tidligere ubehandlede og tidligere behandlede patienter, medmindre der for et specifikt lægemiddel er påvist et andet hyppighedsområde gennem substantielle kliniske undersøgelser, for hvilke resultaterne sammenfattes i pkt. 5.1.

Samråd med eksperter

PRAC rådførte sig ved et ad hoc-ekspertmøde om visse af de aspekter, der indgik i den detaljerede begrundelse fra LFB Biomedicaments.

Overordnet støttede ekspertgruppen PRAC's indledende konklusioner og fandt, at de foreslåede produktoplysninger giver tilstrækkelige oplysninger til at informere forskere og patienter om risikoen for inhibitor dannelse. Der blev ikke anbefalet yderligere kommunikation af risikofaktorer for inhibitor dannelse ud over produktinformationen, eller yderligere risikominimeringsforanstaltninger.

Gruppen fandt desuden, at der ikke bør angives specifikke data om hyppigheden af inhibitorer i produktresuméet for hvert produkt, da de foreliggende undersøgelser ikke har tilstrækkelig styrke til, at der kan drages præcise konklusioner om den absolutte hyppighed for hvert produkt eller om den relative hyppighed af inhibitorer for forskellige produkter.

Ekspertene understregede, at der bør tilskyndes til samarbejde mellem den akademiske verden, industrien og tilsynsmyndighederne med henblik på at indsamle harmoniserede data ved hjælp af registre.

PRAC's konklusioner

I fortsættelse af den indledende vurdering og proceduren for fornyet overvejelse fastholder PRAC sin konklusion om, at benefit/risk-forholdet for humanplasmaafledte og rekombinante koagulationsfaktor VIII-lægemidler fortsat er gunstigt, forudsat at der foretages de vedtagne ændringer i produktinformationen (produktresuméets pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

PRAC vedtog en henstilling den 1. september 2017, som derefter blev behandlet af CHMP i overensstemmelse med artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Eftersom:

- PRAC behandlede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF på foranledning af lægemiddelovervågningsdata for lægemidler, der indeholder humanplasmaderiveret og rekombinant koagulationsfaktor VIII (se bilag I og bilag A),
- PRAC vurderede samtlige indsendte data vedrørende risikoen for inhibitor dannelse for klasserne rekombinante og plasmaderiverede FVIII-produkter hos tidligere ubehandlede patienter. Hertil hørte offentliggjort litteratur (SIPPET-undersøgelsen⁶), data genereret i individuelle kliniske undersøgelser og en række observationsundersøgelser indsendt af markedsføringstilladelsesindehaverne, herunder data fra store multicenter-kohorteundersøgelser, data indsendt af de nationale kompetente myndigheder i EU-medlemsstaterne og besvarelser fra forfatterne til SIPPET-undersøgelsen. PRAC overvejede desuden begrundelsen fra LFB Biomedicaments for dettes anmodning om fornyet overvejelse af PRAC's henstilling, og synspunkterne på to ekspertmøder afholdt den 22. februar og 3. august 2017,

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

- PRAC bemærkede, at SIPPET-undersøgelsens design ikke var beregnet til at vurdere risikoen for inhibitor dannelse for de enkelte produkter og kun omfattede et begrænset samlet antal FVIII-produkter. Som følge af produkternes forskelligartethed er der betydelig usikkerhed forbundet med at ekstrapolere resultaterne af undersøgelser, der kun vurderer klassevirkninger, til de enkelte produkter, navnlig dem, der ikke er omfattet af sådanne undersøgelser,
- PRAC fandt desuden, at de hidtidige undersøgelser er behæftet med en række metodologiske begrænsninger, og at de foreliggende data alt i alt ikke udgør klar og konsekvent evidens for at antage, at der er forskelle i relativ risiko mellem FVIII-produktklasserne. Navnlig er resultaterne af SIPPET-undersøgelsen såvel som af de enkelte kliniske forsøg og observationsstudier, der indgår i besvarelsene fra markedsføringstilladelsesindehaverne, ikke tilstrækkelige til at bekræfte vedholdende statistisk og klinisk betydningsfulde forskelle i inhibitorrisiko mellem produktklasserne rFVIII og pdFVIII. I betragtning af disse produkters forskelligartethed kan det ikke udelukkes, at visse enkeltprodukter i igangværende eller fremtidige PUP-undersøgelser vil blive kædet sammen med øget risiko for inhibitor dannelse,
- PRAC bemærkede, at virkningen og sikkerheden er godtgjort for faktor VIII-produkter, der er indiceret til behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A. Ud fra de foreliggende data fandt PRAC, at der behøves ajourføringer af produktresuméet for FVIII-produkterne: pkt. 4.4 bør ændres ved tilføjelse af en advarsel om den kliniske vigtighed af at overvåge patienterne for dannelse af FVIII-inhibitorer. Vedrørende produktresuméets pkt. 4.8 og 5.1 bemærkede PRAC, at der er adskillige FVIII-produkter, som for indeværende henviser til data vedrørende undersøgelsesresultater, der ikke giver mulighed for en definitiv konklusion om inhibitorrisikoen for de enkelte produkter. Resultater af kliniske undersøgelser, som ikke er tilstrækkeligt substantielle (f.eks. som følge af metodologiske begrænsninger), bør ikke afspejles i produktinformationen for FVIII-produkter. PRAC anbefalede, at produktinformationen ændres i overensstemmelse hermed, Da de foreliggende data desuden underbygger, at hyppigheden af FVIII-inhibitor dannelse ligger i området "meget almindelig" og "ikke almindelig" for henholdsvis tidligere ubehandlede og tidligere behandlede patienter, anbefalede PRAC, at produktresuméerne rettes ind efter disse hyppigheder, medmindre det er underbygget med produktspecifikke data,

konkluderede PRAC,, at benefit/risk-forholdet for humanplasmaderiverede og rekombinante koagulationsfaktor VIII-holdige lægemidler fortsat er gunstigt, og anbefalede ændringer i betingelserne for markedsføringstilladelserne.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's henstilling tilslutter CHMP sig henstillingens overordnede konklusioner og begrundelse.