

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KOGENATE Bayer 250 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 500 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 1000 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 2000 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 3000 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab nominaalselt 250/500/1000/2000/3000 RÜ inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Inimese VIII hüübimisfaktorit toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia (rDNA) abil hamstripoegade neerurakkudest, mis sisaldavad inimese VIII faktori geeni.

- 1 ml KOGENATE Bayer 250 RÜ sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 100 RÜ (250 RÜ / 2,5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).
- 1 ml KOGENATE Bayer 500 RÜ sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 200 RÜ (500 RÜ / 2,5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).
- 1 ml KOGENATE Bayer 1000 RÜ sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 400 RÜ (1000 RÜ / 2,5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).
- 1 ml KOGENATE Bayer 2000 RÜ sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 400 RÜ (2000 RÜ / 5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).
- 1 ml KOGENATE Bayer 3000 RÜ sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 600 RÜ (3000 RÜ / 5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Tugevus (RÜ) on määratud üheastmelise hüübimistestiga USA Toidu- ja Ravimiameti Mega standardi kohaselt, mida on kalibreeritud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) rahvusvaheliste ühikute (RÜ) standardiga.

KOGENATE Bayer'i spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4000 RÜ 1 mg proteiini kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti (Bio-Set süsteem).

Pulber: kuiv valge kuni kollakas pulber või tükk.

Lahusti: süstevesi; selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksu ravi ja profülaktika A-hemofiiliaga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktorit defitsiit). See preparaat ei sisalda von Willebrandi faktorit ja ei ole seega näidustatud von Willebrandi tõve korral.

See ravim on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja igas vanuses lastele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb teostada hemofiiliaravi kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

VIII faktori ühikute manustatav arv on väljendatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud VIII faktori preparaatidele kehtiva WHO standardiga. VIII faktori aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsentides (inimese normaalse plasma suhtes) või rahvusvahelistes ühikutes (VIII faktori vereplasmas sisaldumise rahvusvahelise standardi suhtes).

VIII faktori aktiivsuse üks rahvusvaheline ühik (RÜ) võrdub VIII faktori hulgaga inimese normaalse plasma ühes milliliitris.

Veritsemisvastane ravi

VIII faktori vajaliku annuse arvutamisel lähtutakse empiiriliste uuringute tulemusest, mille kohaselt VIII faktori 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) kehakaalu 1 kg kohta suurendab plasmas VIII faktori aktiivsust 1,5% kuni 2,5% võrra normaalsest aktiivsusest. Vajaliku annuse kindlaksmääramiseks kasutatakse järgmisi valemeid:

I. Vajalik RÜ arv = kehakaal (kg) × VIII faktori vajalik tõus (% normaalsest) × 0,5

II. Vajalik VIII faktori tõus (% normaalsest) = $\frac{2 \times \text{manustatav RÜ arv}}{\text{kehakaal (kg)}}$

Asendusravi annus, manustamise sagedus ja kestus tuleb valida individuaalselt vastavalt patsiendi vajadustele (kehakaal, hemostaatilise funktsioonihäire raskus, verejooksu koht ja ulatus, inhibiitorite olemasolu ja VIII faktori vajalik tase).

VIII faktori minimaalse taseme saavutamiseks veres tuleb juhinduda järgmisest tabelist. Loetletud verejooksude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus vastaval perioodil märgitud tasemest madalamale langeda (%-des normaalsest).

Tabel 1. Annustamisjuhised veritsuste ja operatsioonide korral

Verejooksu aste/ operatsiooni liik	VIII faktori vajalik tase (%) (RÜ/dl)	Annuste sagedus (tundides)/ ravi kestus (päevades)
Verejooks		
Varane hemartroos, verejooks lihasesse või suuvejooks	20...40	Korrata iga 12...24 tunni järel. Vähemalt 1 päev, kuni verejooksu (millele viitab valu) lõppemiseni või tervenemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, verejooks lihasesse või hematoom	30...60	Korrata infusiooni iga 12...24 tunni järel 3...4 päeva või kuni valu ja vigastus kaovad.
Eluohtlikud verejooksud (näiteks koljusisene, kurgu- või raske kõhuõõne verejooks)	60...100	Korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel kuni ohu möödumiseni
Operatsioon		
<i>Väiksem</i> sh hamba väljatõmbamine	30...60	Iga 24 tunni järel, vähemalt 1 päev, kuni tervenemiseni.
<i>Suurem</i>	80...100 (enne ja pärast operatsiooni)	a) boolusinfusiooniga: korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel, kuni haav on piisavalt paranenud, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva jooksul, et VIII faktori aktiivsus püsiks 30...60% (RÜ/dl). b) pideva infusiooniga: tõstke VIII faktori aktiivsust enne operatsiooni boolusinfusiooniga ja jätkake kohe pideva infusiooni (RÜ/kg/h) reguleerimisega vastavalt patsiendi igapäevase kliirensi ja soovitud VIII faktori tasemele vähemalt 7 päeva jooksul.

Manustatavat kogust ja manustamise sagedust tuleb alati kohandada vastavalt igale üksikjuhul ilmnevale kliinilisele toimele. Teatavatel juhtudel võib osutada vajalikuks kasutada arvatust suuremaid koguseid, eriti algannusena.

Ravikuuri ajal on soovitatav määrata nõuetekohaselt VIII faktori taset, et selle põhjal valida manustatavaid annuseid ja infusioonide kordamise sagedust. Eriti suuremate operatsioonide puhul on asendusravi täpne jälgimine hüübimisanalüüsi abil (VIII faktori aktiivsus vereplasmas) vältimatu. Patsientide reageerimine VIII faktorile võib olla individuaalne, väljendudes erinevates poolväärtusaegades ja paranemistes.

Pidev infusioon

Alge infusioonimäära arvutamiseks saab kliirensi teada operatsioonieelse lagunemiskurvi abil või alustades keskmiselt populatsiooniväärtuselt (3,0...3,5 ml/h/kg) ja seejärel vastavalt reguleerides.

Infusioonimäär (RÜ/kg/h) = kliirens (ml/h/kg) × VIII faktori tase (RÜ/ml).

Pidevaks infusiooniks on kliinilist ja in vitro stabiilsust demonstreeritud kliiniliste pumpade PVC mahutiga. KOGENATE Bayer sisaldab abianena vähesel määral polüsorbaat 80, mis teatavasti suurendab di-(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP) eemaldamist polüvinüülkloriid (PVC) materjalidest. Sellega tuleb arvestada pideva infusiooni manustamisel.

Profülaktika

Raske A-hemofiiliaga patsientidele manustatakse verejooksudevastase pikaajalise profülaktika käigus KOGENATE Bayer'it tavaannustes 20...40 RÜ 1 kg kehakaalu kohta iga 2...3 päeva järel. Teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutada vajalikuks korrata annuseid sagedamini või kasutada suuremaid annuseid.

Patsientide erirühmad

Lapsed

KOGENATE Bayer'i ohutus ja efektiivsus on tõestatud igas vanuses lastel. Andmed on olemas kuni 6-aastaste 61 lapse kohta kliinilistest uuringutest ja igas vanuses laste kohta mitteinterventsionaalsetest uuringutest.

Inhibiitoritega patsiendid

Patsiente tuleb jälgida VIII faktori inhibiitorite tekkimise suhtes. Kui VIII faktori aktiivsuse soovitud tasemeid vereplasmas ei saavutata või kui verejooksu ei suudeta sobiva annusega peatada, tuleb teha vereanalüüs, et määrata kindlaks VIII faktori inhibiitori sisaldus. Kui inhibiitori tase jääb alla 10 Bethesda ühiku (BÜ) 1 ml kohta, võib inhibiitori neutraliseerimiseks manustada täiendavalt rekombinantset VIII hüübimisfaktorit, et saaks jätkata kliiniliselt toimivat ravi KOGENATE Bayer'iga. Inhibiitori olemasolul vajalikud annused varieeruvad ja neid tuleb kohandada olenevalt kliinilisest reaktsioonist ja VIII faktori aktiivsuse jälgimisest vereplasmas. Patsientide puhul, kellel inhibiitori tiitrid on üle 10 BÜ või anamneesis on tugev reaktsioon, tuleb kaaluda (aktiveeritud) protrombiini kompleksi kontsentratsiooni (PCC) või rekombinantse aktiveeritud VII faktori (rFVIIa) preparaatide kasutamist. Nimetatud ravi peaks suunama hemofiiliahaigete ravi kogemusega arst.

Manustamisviis

Intravenoosne.

KOGENATE Bayer'it tuleb süstida veenisiseselt 2...5 minuti jooksul. Manustamiskiirus tuleks valida sõltuvalt patsiendi enesetundest (maksimaalne süstimiskiirus: 2 ml/min).

Pidev infusioon

KOGENATE Bayer'it võib kasutada pideva infusiooni jaoks. Infusioonimäär tuleb arvutada vastavalt kliirensile ja soovitud FVIII tasemele.

Näide: 75 kg patsiendil, kliirensiga 3 ml/h/kg on algseks infusioonimääraks 3 RÜ/h/kg, et saavutada FVIII tasemeks 100%. ml/h arvutamiseks tuleb korrutada infusioonimäär RÜ/h/kg kg kehakaal/lahuse kontsentratsiooniga (RÜ/ml).

Tabel 2. Näide pideva infusiooni infusioonimäärade arvutamise kohta pärast esimest boolussüsti.

	Soovitud plasma FVIII tase	Infusioonimäär RÜ/h/kg	Infusioonimäär 75 kg patsiendil ml/h		
Kliirens: 3 ml/h/kg			rFVIII lahuse kontsentratsioonid 100 RÜ/ml 200 RÜ/ml 400 RÜ/ml		
	100% (1 RÜ/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 RÜ/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 RÜ/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Kõrgemaid infusioonimäärasid võib olla vaja kiirendatud kliirensi tingimustes suuremate verejooksude või ekstensiivse koekahjustuse tõttu operatiivsetel sekkumistel.

Pärast esimest 24-tunnist pidevat infusiooni tuleb kliirensit iga päev uuesti arvutada, kasutades järgmist püsiva taseme valemist, mis sisaldab mõõdetud FVIII taset ja infusioonimäärat:

kliirens = infusioonimäär/tegelik FVIII tase.

Püsiinfusiooni ajal tuleb infusioonikotte vahetada iga 24 tunni järel.

Instruktsioone ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks vt lõigust 6.6 ja pakendi infolehest.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Teadaolevad allergilised reaktsioonid hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

KOGENATE Bayer'i kasutamisel on võimalik allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide teke. Ravimpreparaat sisaldab hiire ja hamstri valkude jälgi ning lisaks VIII faktorile ka teisi inimese valke (vt lõik 5.1).

Patsiente peab nõustama, et ülitundlikkuse sümptomite ilmnemisel tuleb ravimi kasutamine viivitamatult lõpetada ning koheselt võtta ühendust raviarstiga.

Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varastest nähtudest nagu lööve, iiveldus, generaliseerunud nõgestõbi, rõhumistunne rinnus, vilistav hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia. Šoki korral tuleb teostada standardset šokiravi.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A-hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida pärast esimest 100 ravipäeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid (madalas tiitris) pärast ühelt VIII hüübimisfaktori ravimilt üleminekul teisele eelnevalt rohkem kui 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu on soovitatav kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega, mis on veres lühiajaliselt või jäävad püsivalt madalale tiitrile, on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüsides abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Pidev infusioon

Pideva infusiooni kasutamise kliinilises uuringus kasutati hepariini infusiooni koha juures tromboflebiidi vältimiseks, nagu ka kõigi teiste pikaajaliste intravenoossete infusioonide puhul.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kardiovaskulaarsed tüsistused

Kardiovaskulaarsete riskifaktorite või haigustega hemofiiliapatsientidel võib pärast seda, kui hüübimine on VIII faktoriga ravi järgselt normaliseerunud, ohustada samasugune kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkerisk, kui hemofiiliat mittepõdevatel patsientidel. Pärast manustamist tekkiv VIII faktori kõrgenenud tase, eriti koos olemasolevate kardiovaskulaarsete riskifaktoritega võib anda vähemalt samasuure riski veresoone sulguse või müokardiinfarkti tekkeks, kui hemofiiliat mitte-põdevatel patsientidel. Seetõttu tuleb patsiente hinnata ja jälgida kardioloogiliste riskifaktorite tekke suhtes.

Kateetriga seotud tüsistused

Tsentraalveeni kateetri (CVAD) kasutamise vajadusel tuleb arvestada CVAD-iga seotud tüsistuste, sh lokaalse infektsiooni, baktereemia ja kateetrikoha tromboosi tekkimise ohuga.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui patsiendile KOGENATE Bayer'it manustatakse, on tungivalt soovitatav registreerida ravimi nimetus ning partii number, et oleks võimalik seostada patsienti ja talle manustatud ravimi partii numbrit.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

KOGENATE Bayer'i koostoimest teiste ravimitega ei ole teatatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

KOGENATE Bayer'iga ei ole loomadel reproduktiooni uuringuid läbi viidud.

Rasedus ja imetamine

Naistel esineb A-hemofiiliat harva, mistõttu KOGENATE Bayer'i kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seepärast tuleks KOGENATE Bayer'it kasutada raseduse ja imetamise ajal vaid siis, kui see on kindlalt näidustatud.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

KOGENATE Bayer ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rekombinantset VIII faktorit sisaldavate ravimite kasutamisel on täheldatud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (sh angioödeem, põletus- ja torkimistunne süstekohal, külmavärinad, õhetus, generaliseerunud nõgestõbi, peavalu, lööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, rõhumistunne rinnus, surin, oksendamine, vilistav hingamine). Nahareaktsioonid võivad esineda sageli, nende progresseerumist ägedaks anafülaksiaks (k.a šokk) peetakse harvaks.

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas KOGENATE Bayer'iga võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolev tabel on koostatud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (organsüsteemi klass ja eelisterminid).

Esinemissagedused on hinnatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3. Kõrvaltoimete esinemissagedused

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Esinemissagedus				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv / Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine (PUP)*		VIII hüübimisfaktori inhibeerimine (PTP)*		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Reaktsioon infusioonikohal		Infusiooniga seotud febriline reaktsioon (püreksia)	
Immuunsüsteemi häired		Nahaga seotud ülitundlikkusreaktsioonid (pruuritus, nõgestõbi ja lööve)		Süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktiline reaktsioon, iiveldus, ebatavaline vererõhk ja peeringlus)	
Närvisüsteemi häired					Maitsetundlikkuse muutus

* esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = *previously treated patients*, varem ravitud patsiendid, PUP = *previously untreated patients*, varem ravimata patsiendid

Lapsed

Lastel esinevate kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on eeldatavasti kõigis vanuserühmades sama, v.a inhibiitorite tekkimises.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hemorraagiavastased ravimid: vere VIII hüübimisfaktor, ATC-kood B02B D02.

Toimemehhanism

VIII faktori ja von Willebrandi faktori (vWF) kompleks koosneb kahest erineva füsioloogilise funktsiooniga molekulist (VIII faktor ja vWF). VIII faktori infusioonil hemofiiliahaigetele seondub see haige vereringes vWF-ga. Aktiveeritud VIII faktor toimib aktiveeritud IX faktori kofaktorina, kiirendades X faktori muundumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud X faktor muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniiniks ja võib moodustuda verehüüve. Hemofiilia A on suguliiteline pärilik vere hüübimishäire, mis tuleneb VIII:C faktori vähesusest ja põhjustab tugevat veritsemist liigestesse, lihastesse või siseorganitesse kas spontaanselt või juhusliku või kirurgilise trauma tulemusena. Asendusraviga suurendatakse VIII faktori taset vereplasmas, mis võimaldab faktori defitsiiti ja veritsemiskalduvust ajutiselt korrigeerida.

Farmakodünaamilised toimed

Traditsiooniline *in vitro* analüüs VIII faktori bioloogilise aktiivsuse määramiseks on aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (aPTT) määramine. Kõigil hemofiiliahaigetel on aPTT pikenenud. KOGENATE Bayer'i manustamise järel täheldatud aPTT normaliseerumise määra ja kestus on sama, mis on saavutatud vereplasmast toodetud VIII faktoriga.

Pidev infusioon

Täiskasvanud suurema operatsiooni läbinud A-hemofiiliaga patsientidel läbi viidud kliiniline uuring näitas, et KOGENATE Bayer'it võib kasutada pideva infusioonina operatsioonide ajal (preoperatiivselt, operatsiooni ajal ja postoperatiivselt). Selles uuringus kasutati infusioonikoha juures tromboflebiidi vältimiseks hepariini, nagu ka kõigi teiste pikaajaliste intravenoosete infusioonide puhul.

Ülitundlikkus

Uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil preparaadis sisalduvate hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes kliiniliselt olulisi antikehade tiitreid. Kuid teatud eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida allergilised reaktsioonid koostisainete, nt hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Immuuntolerantsuse induktsioon (ITI)

A-hemofiiliaga patsientidelt, kellel tekkisid VIII faktori inhibiitorid, koguti andmeid immuuntolerantsuse induktsiooni kohta. Tagasiulatavalt vaadati üle 40 patsienti ja 39 patsienti kaasati prospektiivsesse uurija poolt algatatud kliinilisse uuringusse. Andmed näitavad, et KOGENATE Bayer'it on kasutatud immuuntolerantsuse indutseerimiseks. Patsientidel, kellel saavutati immuuntolerantsus, sai verejookse ennetada või kontrollida jälle KOGENATE Bayer'iga ning patsient sai profülaktilist ravi jätkata säilitusravina.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kõigi varem ravitud patsientide registreeritud *in vivo* paranemiste analüüs näitas KOGENATE Bayer'i puhul keskmiselt 2%-list tõusu RÜ kohta 1 kg kehakaalu kohta. See tulemus sarnaneb inimese vereplasmast toodetud VIII faktori kohta teatatud väärtustele.

Jaotumine ja eritumine

Pärast KOGENATE Bayer'i manustamist vähenes VIII faktori maksimaalne aktiivsus kahefaasilise eksponentsiaalse lagunemise teel; keskmine poolväärtusaeg oli ligikaudu 15 tundi. See sarnaneb vereplasmast toodetud VIII faktorile, mille keskmine poolväärtusaeg on ligikaudu 13 tundi. KOGENATE Bayer'i boolusinjektsiooni muud farmakokineetilised omadused on: keskmine residentsusaeg (*mean residence time*) [MRT (0-48)] ligikaudu 22 tundi ja kliirens ligikaudu 160 ml/h. Keskmine baaskliirens 14 täisealise patsiendi puhul, kes läbivad raske operatsiooni pideva infusiooniga, on 188 ml/h, mis vastab 3,0 ml/h/kg (vahemik 1,6...4,6 ml/h/kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Laboriloomadel (hiir, rott, küülik ja koer) ei ilmnenud KOGENATE Bayer'iga ägedat ega alaägedat toksilist toimet isegi soovitatud kliinilisest annusest mitu korda suuremate (kehakaaluga seotud) annuste korral.

Spetsiifilisi korduva manustamisega uuringuid, näiteks reproduktsioonitoksilisuse, kroonilise toksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid, alfaoktokogiga läbi ei viidud, sest kõigil imetajaliikidel peale inimese tekitavad heteroloogsed valgud immuunreaktsiooni.

KOGENATE Bayer'i mutageense potentsiaali kohta uuringuid läbi ei viidud, sest KOGENATE Bayer'i eelkäijaks olnud preparaadil *in vitro* ega *in vivo* mutageenset potentsiaali ei leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Glütsiin
Naatriumkloriid
Kaltsiumkloriid
Histidiin
Polüsorbaat 80
Sahharoos

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Lahuse valmistamiseks ja süstimiseks võib kasutada ainult pakendis sisalduvaid vahendeid (Bio-Set süsteemiga pulbriviaal, lahustit sisaldav süstel ja veenipunktsiooni komplekt), sest inimese rekombinantne VIII hüübimisfaktor võib adsorbeeruda mõnede infusioonivahendite sisepinnale, põhjustades sellega ravi ebaõnnestumist.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb toodet pärast lahustamist kasutada koheselt. Kui seda koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

PVC kottide kasutamisel pideva infusiooni korral on *in vitro* uuringutes siiski keemiliste ja füüsikaliste omaduste stabiilsus tõestatud 30 °C juures 24 tunni jooksul. Pärast lahustamist on *in vitro* uuringutes keemiliste ja füüsikaliste omaduste stabiilsus tõestatud kasutamisel 3 tunni jooksul.

Mitte hoida külmkapis pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal ja süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

30-kuulise kõlblikkusaja vältel võib välispakendis toodet hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) piiratud aja– 12 kuu jooksul. Sellisel juhul lõppeb toote kõlblikkusaeg pärast seda 12-kuulist perioodi või viaalil märgitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi lahustamist vt lõigust 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Igas KOGENATE Bayer'i pakendis on:

- üks Bio-Set süsteemiga viaal, mis sisaldab pulbrit (10 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal lateksivaba halli halogeenbutüülkummisegust korgiga ja kaitsekorgiga ülekandesüsteem [Bio-Set]);
- üks süstel 2,5 ml (tugevustele 250 RÜ, 500 RÜ ja 1000 RÜ) või 5 ml (tugevustele 2000 RÜ ja 3000 RÜ) lahustiga (läbipaistvast I tüüpi klaasist silinder lateksivaba halli broombutüülkummisegust korgiga);
- süstli kolvivar;
- üks veenipunktsiooni komplekt;
- kaks ühekordselt kasutatavat alkoholilappi;
- kaks kuiva lappi;
- kaks plaastrit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üksikasjalikud valmistamis- ja manustamisjuhised on antud KOGENATE Bayer'i pakendis sisalduvas pakendi infolehes.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim on selge ja värvitu lahus.

KOGENATE Bayer'i pulbrit tohib lahustada ainult süstlis lisatud lahustiga (2,5 ml süstevesi tugevustele 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ või 5 ml süstevesi tugevustele 2000 RÜ, 3000 RÜ) juurdekuuluva ülekandesüsteemi (Bio-Set) abil. Infusiooni jaoks tuleb ravim valmistada aseptilistes tingimustes. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda osa kasutage. Keerake viaali ettevaatlikult, kuni kogu pulber on lahustunud. Pärast lahustamist peab valmislahus olema läbipaistev. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage KOGENATE Bayer'it, kui märkate selles nähtavaid osakesi või hägusust.

Pärast lahustamist tõmmatakse lahus süstlasse tagasi. KOGENATE Bayer tuleb lahustada ja manustada igas pakendis olemasolevate vahendite abil.

Lahustatud ravim tuleb enne manustamist filtreerida, et eemaldada lahuses olevad võimalikud tahked osakesed. Filtreerimiseks järgige lahustamise ja/või manustamise juhendit, mis on toodud KOGENATE Bayer'i pakendi infolehes. Manustamiseks on oluline kasutada ravimiga kaasasolevat veenipunktsiooni komplekti, sest see sisaldab endas filtrit.

Olukordades, kus veenipunktsiooni komplekti ei saa kasutada (nt infundeerides perifeersesse või tsentraalsesse veeniteesse), tuleb kasutada eraldi filtrit, mis sobib KOGENATE Bayer'i manustamiseks. Sobivad filtrid on polüakrüülist korpusega, hõõrdlukuga adapteri tüüpi, koos integreeritud filterelemendiga, millel on 5...20-mikromeetrise võrgusilma suurusega polüamiidist sõel.

Ravimiga kaasasolevat veenipunktsiooni komplekti ei tohi kasutada vere võtmiseks, sest komplekt sisaldab endas filtrit. Kui enne infusiooni on vajalik võtta verd, kasutage selleks ilma filtrita manustamiskomplekti ning seejärel infundeerige KOGENATE Bayer'it läbi süstefiltri. Kui teil on mis tahes küsimusi KOGENATE Bayer'i ja sellega sobivate eraldi filtrite kohta, pöörduge Bayer AG esindaja poole.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04. august 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. august 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KOGENATE Bayer 250 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 500 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 1000 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 2000 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 3000 RÜ, süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab nominaalselt 250/500/1000/2000/3000 RÜ inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Inimese VIII hüübimisfaktorit toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia (rDNA) abil hamstripoegade neerurakkudest, mis sisaldavad inimese VIII faktori geeni.

- 1 ml KOGENATE Bayer 250 RÜ sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 100 RÜ (250 RÜ / 2,5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).
- 1 ml KOGENATE Bayer 500 RÜ sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 200 RÜ (500 RÜ / 2,5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).
- 1 ml KOGENATE Bayer 1000 RÜ sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 400 RÜ (1000 RÜ / 2,5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).
- 1 ml KOGENATE Bayer 2000 RÜ sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 400 RÜ (2000 RÜ / 5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).
- 1 ml KOGENATE Bayer 3000 RÜ sisaldab pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 600 RÜ (3000 RÜ / 5 ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Tugevus (RÜ) on määratud üheastmelise hüübimistestiga USA Toidu- ja Ravimiameti Mega standardi kohaselt, mida on kalibreeritud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) rahvusvaheliste ühikute (RÜ) standardiga.

KOGENATE Bayer'i spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4000 RÜ 1 mg proteiini kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti (viaaliadapter).

Pulber: kuiv valge kuni kollakas pulber või tükk.

Lahusti: süstevesi; selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksu ravi ja profülaktika A-hemofiiliaga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktorit defitsiit). See preparaat ei sisalda von Willebrandi faktorit ja ei ole seega näidustatud von Willebrandi tõve korral.

See ravim on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja igas vanuses lastele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb teostada hemofiiliaravi kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

VIII faktori ühikute manustatav arv on väljendatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud VIII faktori preparaatidele kehtiva WHO standardiga. VIII faktori aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsentides (inimese normaalse plasma suhtes) või rahvusvahelistes ühikutes (VIII faktori vereplasmas sisaldumise rahvusvahelise standardi suhtes).

VIII faktori aktiivsuse üks rahvusvaheline ühik (RÜ) võrdub VIII faktori hulgaga inimese normaalse plasma ühes milliliitris.

Veritsemisvastane ravi

VIII faktori vajaliku annuse arvutamisel lähtutakse empiiriliste uuringute tulemusest, mille kohaselt VIII faktori 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) kehakaalu 1 kg kohta suurendab plasmas VIII faktori aktiivsust 1,5% kuni 2,5% võrra normaalsest aktiivsusest. Vajaliku annuse kindlaksmääramiseks kasutatakse järgmisi valemeid:

I. Vajalik RÜ arv = kehakaal (kg) × VIII faktori vajalik tõus (% normaalsest) × 0,5

II. Vajalik VIII faktori tõus (% normaalsest) = $\frac{2 \times \text{manustatav RÜ arv}}{\text{kehakaal (kg)}}$

Asendusravi annus, manustamise sagedus ja kestus tuleb valida individuaalselt vastavalt patsiendi vajadustele (kehakaal, hemostaatilise funktsioonihäire raskus, verejooksu koht ja ulatus, inhibiitorite olemasolu ja VIII faktori vajalik tase).

VIII faktori minimaalse taseme saavutamiseks veres tuleb juhinduda järgmisest tabelist. Loetletud verejooksude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus vastaval perioodil märgitud tasemest madalamale langeda (%-des normaalsest).

Tabel 1. Annustamisjuhised veritsuste ja operatsioonide korral

Verejooksu aste/ operatsiooni liik	VIII faktori vajalik tase (%) (RÜ/dl)	Annuste sagedus (tundides)/ ravi kestus (päevades)
Verejooks		
Varane hemartroos, verejooks lihasesse või suuveejooks	20...40	Korrata iga 12...24 tunni järel. Vähemalt 1 päev, kuni verejooksu (millele viitab valu) lõppemiseni või tervenemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, verejooks lihasesse või hematoom	30...60	Korrata infusiooni iga 12...24 tunni järel 3...4 päeva või kuni valu ja vigastus kaovad.
Eluohtlikud verejooksud (näiteks koljusisene, kurgu- või raske kõhuõõne verejooks)	60...100	Korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel kuni ohu möödumiseni
Operatsioon		
<i>Väiksem</i> sh hamba väljatõmbamine	30...60	Iga 24 tunni järel, vähemalt 1 päev, kuni tervenemiseni.
<i>Suurem</i>	80...100 (enne ja pärast operatsiooni)	a) boolusinfusiooniga: korrata infusiooni iga 8...24 tunni järel, kuni haav on piisavalt paranenud, seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva jooksul, et VIII faktori aktiivsus püsiks 30...60% (RÜ/dl). b) pideva infusiooniga: tõstke VIII faktori aktiivsust enne operatsiooni boolusinfusiooniga ja jätkake kohe pideva infusiooni (RÜ/kg/h) reguleerimisega vastavalt patsiendi igapäevase kliirensi ja soovitud VIII faktori tasemele vähemalt 7 päeva jooksul.

Manustatavat kogust ja manustamise sagedust tuleb alati kohandada vastavalt igale üksikjuhul ilmnevale kliinilisele toimele. Teatavatel juhtudel võib osutada vajalikuks kasutada arvatust suuremaid koguseid, eriti algannusena.

Ravikuuri ajal on soovitatav määrata nõuetekohaselt VIII faktori taset, et selle põhjal valida manustatavaid annuseid ja infusioonide kordamise sagedust. Eriti suuremate operatsioonide puhul on asendusravi täpne jälgimine hüübimisanalüüsi abil (VIII faktori aktiivsus vereplasmas) vältimatu. Patsientide reageerimine VIII faktorile võib olla individuaalne, väljendudes erinevates poolväärtusaegades ja paranemistes.

Pidev infusioon

Alge infusioonimäära arvutamiseks saab kliirensi teada operatsioonieelse lagunemiskurvi abil või alustades keskmiselt populatsiooniväärtuselt (3,0...3,5 ml/h/kg) ja seejärel vastavalt reguleerides.

Infusioonimäär (RÜ/kg/h) = kliirens (ml/h/kg) × VIII faktori tase (RÜ/ml).

Pidevaks infusiooniks on kliinilist ja in vitro stabiilsust demonstreeritud kliiniliste pumpade PVC mahutiga. KOGENATE Bayer sisaldab abiainaena vähesel määral polüsorbaat 80, mis teatavasti suurendab di-(2-etiülheksüül)ftalaadi (DEHP) eemaldamist polüvinüülkloriid (PVC) materjalidest. Sellega tuleb arvestada pideva infusiooni manustamisel.

Profülaktika

Raske A-hemofiiliaga patsientidele manustatakse verejooksudevastase pikaajalise profülaktika käigus KOGENATE Bayer'it tavaannustes 20...40 RÜ 1 kg kehakaalu kohta iga 2...3 päeva järel. Teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutada vajalikuks korrata annuseid sagedamini või kasutada suuremaid annuseid.

Patsientide erirühmad

Lapsed

KOGENATE Bayer'i ohutus ja efektiivsus on tõestatud igas vanuses lastel. Andmed on olemas kuni 6-aastaste 61 lapse kohta kliinilistest uuringutest ja igas vanuses laste kohta mitteinterventsionaalsetest uuringutest.

Inhibiitoritega patsiendid

Patsiente tuleb jälgida VIII faktori inhibiitorite tekkimise suhtes. Kui VIII faktori aktiivsuse soovitud tasemeid vereplasmas ei saavutata või kui verejooksu ei suudeta sobiva annusega peatada, tuleb teha vereanalüüs, et määrata kindlaks VIII faktori inhibiitori sisaldus. Kui inhibiitori tase jääb alla 10 Bethesda ühiku (BÜ) 1 ml kohta, võib inhibiitori neutraliseerimiseks manustada täiendavalt rekombinantset VIII hüübimisfaktorit, et saaks jätkata kliiniliselt toimivat ravi KOGENATE Bayer'iga. Inhibiitori olemasolul vajalikud annused varieeruvad ja neid tuleb kohandada olenevalt kliinilisest reaktsioonist ja VIII faktori aktiivsuse jälgimisest vereplasmas. Patsientide puhul, kellel inhibiitori tiitrid on üle 10 BÜ või anamneesis on tugev reaktsioon, tuleb kaaluda (aktiveeritud) protrombiini kompleksi kontsentratsiooni (PCC) või rekombinantse aktiveeritud VII faktori (rFVIIa) preparaatide kasutamist. Nimetatud ravi peaks suunama hemofiiliahaigete ravi kogemusega arst.

Manustamisviis

Intravenoosne.

KOGENATE Bayer'it tuleb süstida veenisiseselt 2...5 minuti jooksul. Manustamiskiirus tuleks valida sõltuvalt patsiendi enesetundest (maksimaalne süstimiskiirus: 2 ml/min).

Pidev infusioon

KOGENATE Bayer'it võib kasutada pideva infusiooni jaoks. Infusioonimäär tuleb arvutada vastavalt kliirensile ja soovitud FVIII tasemele.

Näide: 75 kg patsiendil, kliirensiga 3 ml/h/kg on algseks infusioonimääraks 3 RÜ/h/kg, et saavutada FVIII tasemeks 100%. ml/h arvutamiseks tuleb korrutada infusioonimäär RÜ/h/kg kg kehakaal/lahuse kontsentratsiooniga (RÜ/ml).

Tabel 2. Näide pideva infusiooni infusioonimäärade arvutamise kohta pärast esimest boolussüsti.

	Soovitud plasma FVIII tase	Infusioonimäär RÜ/h/kg	Infusioonimäär 75 kg patsiendil ml/h		
Kliirens: 3 ml/h/kg			rFVIII lahuse kontsentratsioonid 100 RÜ/ml 200 RÜ/ml 400 RÜ/ml		
	100% (1 RÜ/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 RÜ/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 RÜ/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Kõrgemaid infusioonimäärasid võib olla vaja kiirendatud kliirensi tingimustes suuremate verejooksude või ekstensiivse koekahjustuse tõttu operatiivsetel sekkumistel.

Pärast esimest 24-tunnist pidevat infusiooni tuleb kliirensit iga päev uuesti arvutada, kasutades järgmist püsiva taseme valemit, mis sisaldab mõõdetud FVIII taset ja infusioonimäärat:

kliirens = infusioonimäär/tegelik FVIII tase.

Püsiinfusiooni ajal tuleb infusioonikotte vahetada iga 24 tunni järel.

Instruktsioone ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmiseks vt lõigust 6.6 ja pakendi infolehest.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Teadaolevad allergilised reaktsioonid hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

KOGENATE Bayer'i kasutamisel on võimalik allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide teke. Ravimpreparaat sisaldab hiire ja hamstri valkude jälgi ning lisaks VIII faktorile ka teisi inimese valke (vt lõik 5.1).

Patsiente peab nõustama, et ülitundlikkuse sümptomite ilmnemisel tuleb ravimi kasutamine viivitamatult lõpetada ning koheselt võtta ühendust raviarstiga.

Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkusreaktsioonide varastest nähtudest nagu lööve, iiveldus, generaliseerunud nõgestõbi, rõhumistunne rinnus, vilistav hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia. Šoki korral tuleb teostada standardset šokiravi.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A-hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 20 päeva jooksul. Harva võivad inhibiitorid tekkida pärast esimest 100 ravipäeva.

Täheldatud on inhibiitorite taastekke juhtumeid (madalas tiitris) pärast ühelt VIII hüübimisfaktori ravimilt üleminekul teisele eelnevalt rohkem kui 100 päeva ravitud patsientidel, kellel on varasemalt tekkinud inhibiitorid. Seetõttu on soovitatav kõiki patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes iga kord kui ravimit vahetatakse.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega, mis on veres lühiajaliselt või jäävad püsivalt madalale tiitrile, on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Pidev infusioon

Pideva infusiooni kasutamise kliinilises uuringus kasutati hepariini infusiooni koha juures tromboflebiidi vältimiseks, nagu ka kõigi teiste pikaajaliste intravenoossete infusioonide puhul.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Kardiovaskulaarsed tüsistused

Kardiovaskulaarsete riskifaktorite või haigustega hemofiiliapatsientidel võib pärast seda, kui hüübimine on VIII faktoriga ravi järgselt normaliseerunud, ohustada samasugune kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkerisk, kui hemofiiliat mittepõdevatel patsientidel. Pärast manustamist tekkiv VIII faktori kõrgenenud tase, eriti koos olemasolevate kardiovaskulaarsete riskifaktoritega võib anda vähemalt samasuure riski veresoone sulguse või müokardiinfarkti tekkeks, kui hemofiiliat mitte-põdevatel patsientidel. Seetõttu tuleb patsiente hinnata ja jälgida kardioloogiliste riskifaktorite tekke suhtes.

Kateetriga seotud tüsistused

Tsentraalveeni kateetri (CVAD) kasutamise vajadusel tuleb arvestada CVAD-iga seotud tüsistuste, sh lokaalse infektsiooni, baktereemia ja kateetrikoha tromboosi tekkimise ohuga.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui patsiendile KOGENATE Bayer'it manustatakse, on tungivalt soovitatav registreerida ravimi nimetus ning partii number, et oleks võimalik seostada patsienti ja talle manustatud ravimi partii numbrit.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

KOGENATE Bayer'i koostoimest teiste ravimitega ei ole teatatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

KOGENATE Bayer'iga ei ole loomadel reproduktiooni uuringuid läbi viidud.

Rasedus ja imetamine

Naistel esineb A-hemofiiliat harva, mistõttu KOGENATE Bayer'i kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seepärast tuleks KOGENATE Bayer'it kasutada raseduse ja imetamise ajal vaid siis, kui see on kindlalt näidustatud.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

KOGENATE Bayer ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Rekombinantset VIII faktorit sisaldavate ravimite kasutamisel on täheldatud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (sh angioödeem, põletus- ja torkimistunne süstekohal, külmavärinad, õhetus, generaliseerunud nõgestõbi, peavalu, lööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, rõhumistunne rinnus, surin, oksendamine, vilistav hingamine). Nahareaktsioonid võivad esineda sageli, nende progresseerumist ägedaks anafülaksiaks (k.a šokk) peetakse harvaks.

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas KOGENATE Bayer'iga võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolev tabel on koostatud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (organsüsteemi klass ja eelisterminid).

Esinemissagedused on hinnatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3. Kõrvaltoimete esinemissagedused

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Esinemissagedus				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv / Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine (PUP)*		VIII hüübimisfaktori inhibeerimine (PTP)*		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Reaktsioon infusioonikohal		Infusiooniga seotud febrilne reaktsioon (püreksia)	
Immuunsüsteemi häired		Nahaga seotud ülitundlikkusreaktsioonid (pruuritus, nõgestõbi ja lööve)		Süsteemsed ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaktiline reaktsioon, iiveldus, ebatavaline vererõhk ja pearinglus)	
Närvisüsteemi häired					Maitsetundlikkuse muutus

* esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = *previously treated patients*, varem ravitud patsiendid, PUP = *previously untreated patients*, varem ravimata patsiendid

Lapsed

Lastel esinevate kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on eeldatavasti kõigis vanuserühmades sama, v.a inhibiitorite tekkimises.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hemorraagiavastased ravimid: vere VIII hüübimisfaktor, ATC-kood B02B D02.

Toimemehhanism

VIII faktori ja von Willebrandi faktori (vWF) kompleks koosneb kahest erineva füsioloogilise funktsiooniga molekulist (VIII faktor ja vWF). VIII faktori infusioonil hemofiiliahaigetele seondub see haige vereringes vWF-ga. Aktiveeritud VIII faktor toimib aktiveeritud IX faktori kofaktorina, kiirendades X faktori muundumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud X faktor muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriniiniks ja võib moodustuda verehüüve. Hemofiilia A on suguliiteline pärilik vere hüübimishäire, mis tuleneb VIII:C faktori vähesusest ja põhjustab tugevat veritsemist liigestesse, lihastesse või siseorganitesse kas spontaanselt või juhusliku või kirurgilise trauma tulemusena. Asendusraviga suurendatakse VIII faktori taset vereplasmas, mis võimaldab faktori defitsiiti ja veritsemiskalduvust ajutiselt korrigeerida.

Farmakodünaamilised toimed

Traditsiooniline *in vitro* analüüs VIII faktori bioloogilise aktiivsuse määramiseks on aktiveeritud osalise tromboplastiini aja (aPTT) määramine. Kõigil hemofiiliahaigetel on aPTT pikenenud. KOGENATE Bayer'i manustamise järel täheldatud aPTT normaliseerumise määra ja kestus on sama, mis on saavutatud vereplasmast toodetud VIII faktoriga.

Pidev infusioon

Täiskasvanud suurema operatsiooni läbinud A-hemofiiliaga patsientidel läbi viidud kliiniline uuring näitas, et KOGENATE Bayer'it võib kasutada pideva infusioonina operatsioonide ajal (preoperatiivselt, operatsiooni ajal ja postoperatiivselt). Selles uuringus kasutati infusioonikoha juures tromboflebiidi vältimiseks hepariini, nagu ka kõigi teiste pikaajaliste intravenoosete infusioonide puhul.

Ülitundlikkus

Uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil preparaadis sisalduvate hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes kliiniliselt olulisi antikehade tiitreid. Kuid teatud eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida allergilised reaktsioonid koostisainete, nt hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Immuuntolerantsuse induktsioon (ITI)

A-hemofiiliaga patsientidelt, kellel tekkisid VIII faktori inhibiitorid, koguti andmeid immuuntolerantsuse induktsiooni kohta. Tagasiulatavalt vaadati üle 40 patsienti ja 39 patsienti kaasati prospektiivsesse uurija poolt algatatud kliinilisse uuringusse. Andmed näitavad, et KOGENATE Bayer'it on kasutatud immuuntolerantsuse indutseerimiseks. Patsientidel, kellel saavutati immuuntolerantsus, sai verejookse ennetada või kontrollida jälle KOGENATE Bayer'iga ning patsient sai profülaktilist ravi jätkata säilitusravina.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kõigi varem ravitud patsientide registreeritud *in vivo* paranemiste analüüs näitas KOGENATE Bayer'i puhul keskmiselt 2%-list tõusu RÜ kohta 1 kg kehakaalu kohta. See tulemus sarnaneb inimese vereplasmast toodetud VIII faktori kohta teatatud väärtustele.

Jaotumine ja eritumine

Pärast KOGENATE Bayer'i manustamist vähenes VIII faktori maksimaalne aktiivsus kahefaasilise eksponentsiaalse lagunemise teel; keskmine poolväärtusaeg oli ligikaudu 15 tundi. See sarnaneb vereplasmast toodetud VIII faktorile, mille keskmine poolväärtusaeg on ligikaudu 13 tundi. KOGENATE Bayer'i boolusinjektsiooni muud farmakokineetilised omadused on: keskmine residentsusaeg (*mean residence time*) [MRT (0-48)] ligikaudu 22 tundi ja kliirens ligikaudu 160 ml/h. Keskmine baaskliirens 14 täisealise patsiendi puhul, kes läbivad raske operatsiooni pideva infusiooniga, on 188 ml/h, mis vastab 3,0 ml/h/kg (vahemik 1,6...4,6 ml/h/kg).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Laboriloomadel (hiir, rott, küülik ja koer) ei ilmnenud KOGENATE Bayer'iga ägedat ega alaägedat toksilist toimet isegi soovitatud kliinilisest annusest mitu korda suuremate (kehakaaluga seotud) annuste korral.

Spetsiifilisi korduva manustamisega uuringuid, näiteks reproduktsioonitoksilisuse, kroonilise toksilisuse ja kartsinogeensuse uuringuid, alfaoktokogiga läbi ei viidud, sest kõigil imetajaliikidel peale inimese tekitavad heteroloogsed valgud immuunreaktsiooni.

KOGENATE Bayer'i mutageense potentsiaali kohta uuringuid läbi ei viidud, sest KOGENATE Bayer'i eelkäijaks olnud preparaadil *in vitro* ega *in vivo* mutageenset potentsiaali ei leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Glütsiin
Naatriumkloriid
Kaltsiumkloriid
Histidiin
Polüsorbaat 80
Sahharoos

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Lahuse valmistamiseks ja süstimiseks võib kasutada ainult pakendis sisalduvaid vahendeid (pulbriviaal, lahustit sisaldav süstel, viaaliadapter ja veenipunktsiooni komplekt), sest inimese rekombinantne VIII hüübimisfaktor võib adsorbeeruda mõnede infusioonivahendite sisepinnale, põhjustades sellega ravi ebaõnnestumist.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb toodet pärast lahustamist kasutada koheselt. Kui seda koheselt ei kasutata, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

PVC kottide kasutamisel pideva infusiooni korral on *in vitro* uuringutes siiski keemiliste ja füüsikaliste omaduste stabiilsus tõestatud 30 °C juures 24 tunni jooksul. Pärast lahustamist on *in vitro* uuringutes keemiliste ja füüsikaliste omaduste stabiilsus tõestatud kasutamisel 3 tunni jooksul.

Mitte hoida külmkapis pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal ja süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

30-kuulise kõlblikusaja vältel võib välispakendis toodet hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) piiratud aja– 12 kuu jooksul. Sellisel juhul lõppeb toote kõlblikusaeg pärast seda 12-kuulist perioodi või viaalil märgitud kõlblikusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikusaeg tuleb märkida välispakendile.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi lahustamist vt lõigust 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Igas KOGENATE Bayer'i pakendis on:

- üks viaal pulbriga (10 ml läbipaistvast I tüüpi klaasist viaal lateksivaba halli halogeenbutüülkummisegust korgiga ja alumiiniumtihendiga);
- üks süstel 2,5 ml (tugevustele 250 RÜ, 500 RÜ ja 1000 RÜ) või 5 ml (tugevustele 2000 RÜ ja 3000 RÜ) lahustiga (läbipaistvast I tüüpi klaasist silinder lateksivaba halli broombutüülkummisegust korgiga);
- süstli kolvivar;
- viaaliadapter;
- üks veenipunktsiooni komplekt;
- kaks ühekordselt kasutatavat alkoholilappi;
- kaks kuiva lappi;
- kaks plaastrit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üksikasjalikud valmistamis- ja manustamisjuhised on antud KOGENATE Bayer'i pakendis sisalduvas pakendi infolehes.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim on selge ja värvitu lahus.

KOGENATE Bayer'i pulbrit tohib lahustada ainult süstlis lisatud lahustiga (2,5 ml süstevesi tugevustele 250 RÜ, 500 RÜ, 1000 RÜ või 5 ml süstevesi tugevustele 2000 RÜ, 3000 RÜ) kasutades kaasasolevat viaaliadapterit. Infusiooni jaoks tuleb ravim valmistada aseptilistes tingimustes. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda osa kasutage.

Keerake viaali ettevaatlikult, kuni kogu pulber on lahustunud. Pärast lahustamist peab valmislahus olema läbipaistev. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage KOGENATE Bayer'it, kui märkate selles nähtavaid osakesi või hägusust.

Pärast lahustamist tõmmatakse lahus süstlasse tagasi. KOGENATE Bayer tuleb lahustada ja manustada igas pakendis olemasolevate vahendite abil.

Lahustatud ravim tuleb enne manustamist filtreerida, et eemaldada lahuses olevad võimalikud tahked osakesed. Filtreerimiseks kasutatakse viaaliadapterit.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04. august 2000
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06. august 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja(te) nimi ja aadress

Bayer Corporation (litsentsi valdaja)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – BIO-SET SÜSTEEM

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KOGENATE Bayer 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (alfaoktokog)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

KOGENATE Bayer 250 RÜ sisaldab (250 RÜ/2,5 ml) = pärast lahustamist 100 RÜ alfaoktokogi ml kohta.

KOGENATE Bayer 500 RÜ sisaldab (500 RÜ/2,5 ml) = pärast lahustamist 200 RÜ alfaoktokogi ml kohta.

KOGENATE Bayer 1000 RÜ sisaldab (1000 RÜ/2,5 ml) = pärast lahustamist 400 RÜ alfaoktokogi ml kohta.

KOGENATE Bayer 2000 RÜ sisaldab (2000 RÜ/5 ml) = pärast lahustamist 400 RÜ alfaoktokogi ml kohta.

KOGENATE Bayer 3000 RÜ sisaldab (3000 RÜ/5 ml) = pärast lahustamist 600 RÜ alfaoktokogi ml kohta.

3. ABIAINED

Glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80, sahharoos.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Bio-Set süsteem:

1 Bio-Set süsteemiga süstelahuse pulbrit sisaldav viaal
1 süstel 2,5 ml või 5 ml süsteveega koos eraldi kolvivarrega
1 veenipunktsiooni komplekt
2 ühekordselt kasutatavat alkoholilappi
2 kuiva lappi
2 plaastrit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne, ainult ühekordseks manustamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Kõlblik kuni:

Kõlblik kuni (toatemperatuuril säilitamisel 12 kuud):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile. Pärast lahustamist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. Pärast valmistamist mitte hoida külmkapis.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

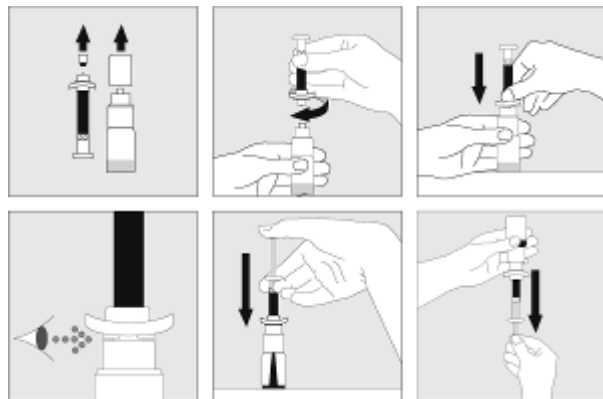
13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP - VIAALIADAPTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

KOGENATE Bayer 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (alfaoktokog)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

KOGENATE Bayer 250 RÜ sisaldab (250 RÜ/2,5 ml) = pärast lahustamist 100 RÜ alfaoktokogi ml kohta.

KOGENATE Bayer 500 RÜ sisaldab (500 RÜ/2,5 ml) = pärast lahustamist 200 RÜ alfaoktokogi ml kohta.

KOGENATE Bayer 1000 RÜ sisaldab (1000 RÜ/2,5 ml) = pärast lahustamist 400 RÜ alfaoktokogi ml kohta.

KOGENATE Bayer 2000 RÜ sisaldab (2000 RÜ/5 ml) = pärast lahustamist 400 RÜ alfaoktokogi ml kohta.

KOGENATE Bayer 3000 RÜ sisaldab (3000 RÜ/5 ml) = pärast lahustamist 600 RÜ alfaoktokogi ml kohta.

3. ABIAINED

Glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80, sahharoos.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Viaaliadapter:

1 süstelahuse pulbriga viaal
1 süstel 2,5 ml või 5 ml süsteveega koos eraldi kolvivarrega
1 viaaliadapter
1 veenipunktsiooni komplekt
2 ühekordselt kasutatavat alkoholilappi
2 kuiva lappi
2 plaastrit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne, ainult ühekordseks manustamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD

Kõlblik kuni:

Kõlblik kuni (toatemperatuuril säilitamisel 12 kuud):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile. Pärast lahustamist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. Pärast valmistamist mitte hoida külmkapis.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

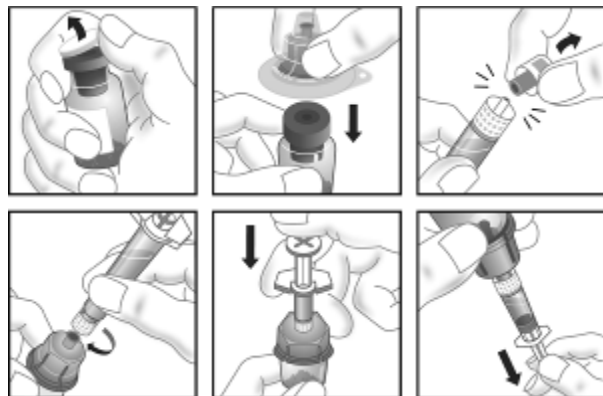
13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.



16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL PULBRIGA SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

KOGENATE Bayer 250 RÜ süstelahuse pulber
KOGENATE Bayer 500 RÜ süstelahuse pulber
KOGENATE Bayer 1000 RÜ süstelahuse pulber
KOGENATE Bayer 2000 RÜ süstelahuse pulber
KOGENATE Bayer 3000 RÜ süstelahuse pulber

Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (alfaoktokog)

Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 RÜ alfaoktokogi (pärast lahustamist 100 RÜ/ml).
500 RÜ alfaoktokogi (pärast lahustamist 200 RÜ/ml).
1000 RÜ alfaoktokogi (pärast lahustamist 400 RÜ/ml).
2000 RÜ alfaoktokogi (pärast lahustamist 400 RÜ/ml).
3000 RÜ alfaoktokogi (pärast lahustamist 600 RÜ/ml).

6. MUU

Bayer'i logo

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL 2,5 ml või 5 ml SÜSTEVEEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA, VAJADUSE KORRAL, MANUSTAMISTEE(D)

Süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 ml [tugevuste 250/500/1000 RÜ lahustamiseks]

5 ml [tugevuste 2000/3000 RÜ lahustamiseks]

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

KOGENATE Bayer 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (alfaaktokog)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on KOGENATE Bayer ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne KOGENATE Bayer'i kasutamist
3. Kuidas KOGENATE Bayer'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas KOGENATE Bayer'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on KOGENATE Bayer ja milleks seda kasutatakse

KOGENATE Bayer sisaldab toimeainena inimese rekombinantset VIII hüübimisfaktorit (*octocogum alfa*).

KOGENATE Bayer'it kasutatakse verejooksude raviks ja profülaktikaks A-hemofiiliaga (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori defitsiit) täiskasvanutel, noorukitel ja igas vanuses lastel. See preparaat ei sisalda von Willebrandi faktorit ja seega ei kasutata seda von Willebrandi tõve korral.

2. Mida on vaja teada enne KOGENATE Bayer'i kasutamist

Ärge kasutage KOGENATE Bayer'it

- kui olete alfaaktokogi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6 ja lõigu 2 lõpus) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline hiire või hamstri valgu suhtes.

Kahtluse korral küsige oma arstilt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga KOGENATE Bayer ja pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- te tunnete pitsitustunnet rinnus, pearinglust, iiveldust või nõrkust või pearinglust püsti seistes, võib teil olla tekkinud selle ravimi suhtes harva esinev tõsine äkiline allergiline reaktsioon (nn anafülaktiline reaktsioon). Sellisel juhul **katkestage** kohe **ravimi manustamine** ja pöörduge arsti poole;
- teie verejooks ei allu ravile selle ravimi tavaannusega. Inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravi ajal. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist ja teid

või teie last jälgitakse nende inhibiitorite tekke suhtes hoolikalt. Kui KOGENATE Bayer'i raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti;

- teil on varem esinenud VIII faktori inhibiitoreid ja vahetate VIII faktori tooteid, on risk, et inhibiitorid võivad tekkida uuesti;
- teile on öeldud, et teil on südamehaigus või selle tekkerisk;
- teil tuleb KOGENATE Bayer'i manustamiseks kasutada tsentraalveeni kateetrit (CVAD). Sellisel juhul võib teil esineda oht CVAD-iga seotud tüsistuste, sh paiksete infektsioonide, veres esinevate bakterite (baktereemia) ja veresoones kateetri sisestamise kohas verehüübe (tromboos) tekkimise suhtes.

Arst võib teha analüüse, et määrata kindlaks, kas ravimi annusest piisab VIII faktori vajaliku taseme tagamiseks.

Muud ravimid ja KOGENATE Bayer

Koostoimeid teiste ravimitega ei ole teada. Teatage siiski oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Lapsed ja noorukid

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad igas vanuses patsientidele, nii täiskasvanutele kui ka lastele.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Viljakuse või KOGENATE Bayer'i kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seega, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

KOGENATE Bayer ei mõjuta tõenäoliselt mees- või ja naispatsientide viljakust, kuna selle toimeaine esineb organismis ka loomulikult.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole täheldatud.

KOGENATE Bayer sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui te kasutate KOGENATE Bayer'it, on soovitatav ravimi nimetus ja partii number üles kirjutada.

3. Kuidas KOGENATE Bayer'it kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes või nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Veritsuse ravi

Vajaliku VIII faktori aktiivsuse taseme saavutamiseks arvutab teie arst ravimi vajaliku annuse ja määrab selle kasutamise sageduse. Arst peab kohandama annuse ja manustamise sageduse alati teie konkreetse vajaduse järgi. See, kui palju ja kui sageli KOGENATE Bayer'it kasutada, sõltub mitmetest teguritest, näiteks:

- teie kehakaalust;
- hemofiilia raskusastmest;
- verejooksu asukohast ja selle raskusastmest;
- kas teil on tekkinud inhibiitorid ja kui suur on inhibiitorite tiiter;
- vajalikust VIII faktori tasemest.

Verejooksude ennetamine

Kui kasutate KOGENATE Bayer'it verejooksude ennetamiseks (profülaktiliselt), arvutab arst teie jaoks sobiva annuse. See on tavaliselt 20 kuni 40 RÜ alfaoktokogi 1 kg kehakaalu kohta manustatuna iga 2...3 päeva järel. Kuid teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutuda vajalikuks manustada annuseid sagedamini või kasutada suuremaid annuseid.

Laboratoorsed analüüsid

Tungivalt soovitatav on teha teatavate vaheaegade järel vereplasma analüüsid, et veenduda, et on saavutatud piisavad VIII faktori tasemed ning et need püsivad. Eriti suuremate operatsioonide korral tuleb asendusravi täpseks jälgimiseks teha hüübimisanalüüs.

Kasutamine lastel ja noorukitel

KOGENATE Bayer'it võib kasutada igas vanuses lastel.

Kui verejooks ei peatu

Kui teie vereplasma VIII faktori sisaldus ei tõuse vajaliku tasemeni või kui näiliselt piisav annus verejooksu ei peata, võivad teil olla tekkinud VIII faktori inhibiitorid. Seda peab kontrollima kogenud arst.

Kui teil on tunne, et selle ravimi toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arstiga.

Inhibiitoritega patsiendid

Kui arst on teile öelnud, et teil on moodustunud VIII faktori inhibiitorid, peate ilmselt kasutama seda ravimit verejooksu peatamiseks varasemast suuremates kogustes. Kui see annus teie verejooksu ei peata, võib arst kaaluda teile täiendava ravimi andmist, milleks on VIIa faktori kontsentraat või (aktiveeritud) protrombiini kompleksi kontsentraat.

Neid raviseid peavad määrama A-hemofiiliaga patsientide raviseid kogenud arstid. Kui soovite selle kohta lisainformatsiooni, pidage nõu arstiga.

Ärge suurendage arstiga konsulteerimata ravimi annust, mida te kasutate verejooksu peatamiseks.

Ravi kestus

Arst määrab, kui sageli ja milliste ajavahemike järel tuleb ravimit manustada.

Asendusravi KOGENATE Bayer'iga tuleb tavaliselt teha kogu elu jooksul.

Kuidas KOGENATE Bayer'it manustada

Sõltuvalt süstitava lahuse mahust ja teie enesetundest, tuleb ravimit süstida veeni 2 kuni 5 minuti jooksul. Ravimit tuleks kasutada 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Kuidas KOGENATE Bayer'it manustamiseks ette valmistada

Kasutage ainult selle ravimi pakendis sisalduvaid vahendeid (Bio-Set korgiga pulbrit sisaldav vial, lahustit sisaldav süstel ja veenipunktsiooni komplekt). Kui neid vahendeid ei saa kasutada, pöörduge oma arsti poole. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda kasutage.

Eemaldamiseks võimalikke lahuses sisalduvaid osakesi, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravim enne manustamist filtreerida. **Filtreerimiseks** järgige allpool toodud manustamiskõlblikuks muutmise ja/või manustamise juhendit. Kasutage kaasasolevat veenipunktsiooni komplekti, sest see sisaldab endas ka filtrit. Kui te ei saa kasutada pakendis sisalduvat veenipunktsiooni komplekti, kasutage eraldi filtrit, mida teie meditsiiniõde või arst on soovitanud.

Ärge kasutage kaasasolevat veenipunktsiooni komplekti vere võtmiseks, sest sinna on sisse ehitatud filter. Kui te peate enne infusiooni võtma verd, kasutage selleks ilma filtrita manustamiskomplekti ning seejärel infundeerige ravimit läbi süstefiltri. Kui teil on küsimusi selle ravimi ja sellega sobivate filtrite kohta, pöörduge oma arsti poole.

Seda ravimit **ei tohi** segada teiste infusioonilahustega. Ärge kasutage lahust, kui see sisaldab nähtavaid osakesi või on hägune. Järgige täpselt arstilt saadud juhiseid ja kasutage **infolehe lõpus olevat üksikasjalikku manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhendit**.

Kui te kasutate KOGENATE Bayer'it rohkem kui ette nähtud

Rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

Kui olete kasutanud KOGENATE Bayer'it rohkem, kui ette nähtud, pöörduge arsti poole.

Kui te unustate KOGENATE Bayer'it kasutada

- Manustage kohe oma järgmine annus ja jätkake tavapäraste vahedega, vastavalt arsti juhistele.
- **Ärge** kasutage kahekordset annust, kui unustasite annuse eelmisel korral manustamata.

Kui te soovite lõpetada KOGENATE Bayer'i kasutamise

Ärge lõpetage KOGENATE Bayer'i kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige **tõsisemad** kõrvaltoimed on **ülitundlikkusreaktsioonid** või anafülaktiline šokk (harv kõrvaltoime). Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb süstimine või infusioon **kohe katkestada. Pöörduge kohe arsti poole.**

Lastel, keda varem ei ole ravitud VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega, võivad inhibeerivad antikehad (vt lõik 2) tekkida väga sageli (enam kui ühel patsiendil 10-st); samas kui patsientidel keda on varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 päeva), võivad inhibiitorid tekkida aeg-ajalt (vähem kui ühel patsiendil 100-st). Sel juhul ei pruugi teie või teie lapse ravimid enam õigesti toimida ning teil või teie lapsel võib esineda püsiv veritsus. Sel juhul peate viivitamatult konsulteerima oma arstiga.

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st):

- lööve/kihelev lööve;
- paiksed reaktsioonid ravimi süstimise kohal (nt põletustunne, ajutine punetus).

Harv (võivad esineda kuni ühel kasutajal 1000-st):

- ülitundlikkusreaktsioonid, sh tõsine äkiline allergiline reaktsioon (sh lööve, iiveldus, nõgestõbi, angioödeem, külmavärinad, õhetus, peavalu, letargia, vilistav hingamine või hingamisraskused, rahutus, tahhükardia, surin või anafülaktiline šokk, nt pitsitustunne rinnus/üldine halb enesetunne, pearinglus ja iiveldus ja vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada nõrkustunnet);
- palavik.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- düsgeusia (maitsetundlikkuse muutus).

Kui te täheldate süstimise või infusiooni ajal mõnda järgmistest nähtudest:

- pitsitustunne rinnus või üldine halb enesetunne;
- pearinglus;
- kerge hüpotensioon (vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada nõrkustunnet);
- iiveldus;

võib see olla varane hoiatav märk ülitundlikkus- ja anafülaktiliste reaktsioonide tekkimise kohta.

Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb süstimine või infusioon **kohe katkestada.**

Pöörduge kohe arsti poole.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kliiniliste uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil preparaadis sisalduvate hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes kliiniliselt olulisi antikehade tiitreid. Teatavatel eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida allergilised reaktsioonid selles ravimis sisalduvate koostisainete, nt hiire ja hamstri valkude suhtes.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisa, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas KOGENATE Bayer'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal ja süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Sildil märgitud kõlblikkusaja vältel võib välispakendis toodet hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) piiratud aja - 12 kuu jooksul. Sellisel juhul lõppeb toote kõlblikkusaeg pärast seda 12-kuulist perioodi, või viaalil märgitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast valmistamist **ei tohi** hoida lahust külmkapis. Valmistatud lahus tuleb ära kasutada 3 tunni jooksul. Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selles osakesi või kui lahus on hägune.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida KOGENATE Bayer sisaldab

Pulber

Toimeaine on inimese VIII hüübimisfaktor (*octocogum alfa*), mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Üks KOGENATE Bayer'i viaal sisaldab nominaalselt 250, 500, 1000, 2000 või 3000 RÜ alfaoktokogi.

Teised koostisosad on glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80 ja sahharoos (vt lõigu 2 lõppu).

Lahusti

Süstevesi.

Kuidas KOGENATE Bayer välja näeb ja pakendi sisu

KOGENATE Bayer pakendis on valge kuni kollakas kuiv pulber või tükk, ja lahusti süstelahuse valmistamiseks. Süstlis on süstevesi viaali sisu lahustamiseks. Pärast lahustamist on lahus selge. Iga ravimi pakendiga on kaasas vahendid ravimi lahustamiseks ja manustamiseks.

Igas KOGENATE Bayer'i pakendis on Bio-Set ülekandevahendiga viaal ja eraldi kolvivarrega süstel, samuti veenipunktsiooni komplekt (veeni süstimiseks), kaks alkoholilappi, kaks kuiva lappi ja kaks plaastrit.

Müügi- ja hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

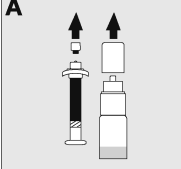

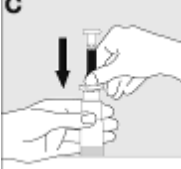
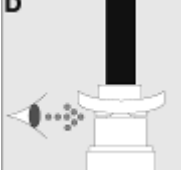
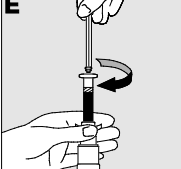


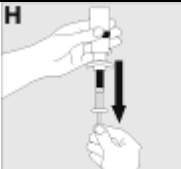
Bayer plc



Tel: +44-(0)118 206 3000

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Juhised KOGENATE Bayer'i manustamiskõlblikuks muutmiseks ja manustamiseks, kasutades viaali koos manustamiskõlblikuks muutmise Bio-Set süsteemiga.

1.	Peske käsi hoolikalt seebi ja sooja veega. Lahus tuleb valmistada puhtal ja kuival pinnal.	
2.	Soojendage avamata viaali ja lahustiga süstalt oma peopesades, kuni need on sama soojad kui teie käed. Aine ei tohi olla kehatemperatuurist soojem (mitte üle 37 °C).	
3.	Eemaldage pulbriviaalilt kaitsekork, liigutades seda mitu korda ettevaatlikult küljelt-küljele ja tõmmates samal ajal ülespoole. Eemaldage süstlalt valge korki külge kinnitatud kummikork (A).	
4.	Keerake süstal ettevaatlikult pulbrit sisaldava viaali külge (B).	
5.	Asetage viaal kindlale mittelibedale pinnale ja hoidke seda kindlalt ühe käega kinni. Seejärel vajutage süstlaotsa juures olev plaati pöidla ja nimetissõrme abil tugevasti alla (C), kuni plaati on vastu Bio-Set süsteemi ülemist serva.	
	See näitab, et süsteem on aktiveeritud (D).	
6.	Ühendage kolvivars süstla külge, kruvides selle kummikorgi sisse (E).	
7.	Vajutades süstla kolbi aeglaselt alla, süstige lahusti pulbrit sisaldavasse viaali (F).	
8.	Ettevaatlikult viaali keerates lahustage pulber (G). Ärge loksutage viaali! Enne kasutamist veenduge, et pulber on täielikult lahustunud. Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage lahust, kui see sisaldab nähtavaid osakesi või on hägune.	
9.	Pöörake viaal ja süstal tagurpidi ning tõmmates kolbi aeglaselt ja sujuvalt välja, tõmmake lahus süstlasse (H). Veenduge, et kogu viaali sisu on süstlasse tõmmatud. Hoides süstalt püsti vajutage kolvile, kuni kogu õhk on süstlast väljutatud.	

10. Asetage käele žgutt. Tehke kindlaks süstekoht, puhastage nahk alkoholilapiga ja vastavalt arstilt saadud juhistele valmistage süstekoht antiseptiliselt ette. Punkteerige veen ja kinnitage plaastri abil veenipunktsiooni komplekt.	
11. Keerake süstal viaali küljest lahti (I).	
12. Kinnitage süstal päripäeva keerates veenipunktsiooni komplekti külge. Kontrollige, et süstlasse ei satuks verd (J).	
13. Eemaldage žgutt!	
14. Jälgides nõela asendit, süstige lahus 2...5 minuti jooksul veeni. Manustamiskiirus peaks sõltuma teie enesetundest, kuid see ei tohi olla kiirem kui 2 ml minutis.	
15. Kui on vaja manustada veel üks annus, eemaldage vastupäeva keerates tühi süstal. Kasutades uut süstalt, lahustage vajalik ravimi annus, korrates selleks juhendis toodud 2.-9. lõiku. Seejärel ühendage süstal veenipunktsiooni komplektiga.	
16. Kui rohkem annuseid ei ole vaja manustada, eemaldage veenipunktsiooni komplekt ja süstal. Hoidke marlipatja tugevasti süstekohal, väljasirutatud käsivarrel ligikaudu 2 minutit. Viimasena siduge süstekoht väikese rõhksidemega, vajadusel kinnitage plaaster.	

Pakendi infoleht: teave kasutajale

KOGENATE Bayer 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
KOGENATE Bayer 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Rekombinantne VIII hüübimisfaktor (alfaoktokog)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on KOGENATE Bayer ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne KOGENATE Bayer'i kasutamist
3. Kuidas KOGENATE Bayer'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas KOGENATE Bayer'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on KOGENATE Bayer ja milleks seda kasutatakse

KOGENATE Bayer sisaldab toimeainena inimese rekombinantset VIII hüübimisfaktorit (*octocogum alfa*).

KOGENATE Bayer'it kasutatakse verejooksude raviks ja profülaktikaks A-hemofiiliaga (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori defitsiit) täiskasvanutel, noorukitel ja igas vanuses lastel. See preparaat ei sisalda von Willebrandi faktorit ja seega ei kasutata seda von Willebrandi tõve korral.

2. Mida on vaja teada enne KOGENATE Bayer'i kasutamist

Ärge kasutage KOGENATE Bayer'it

- kui olete alfaoktokogi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6 ja lõigu 2 lõpus) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline hiire või hamstri valgu suhtes.

Kahtluse korral küsige oma arstilt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga KOGENATE Bayer ja pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- te tunnete pitsitustunnet rinnus, pearinglust, iiveldust või nõrkust või pearinglust püsti seistes, võib teil olla tekkinud selle ravimi suhtes harva esinev tõsine äkiline allergiline reaktsioon (nn anafülaktiline reaktsioon). Sellisel juhul **katkestage kohe ravimi manustamine** ja pöörduge arsti poole;
- teie verejooks ei allu ravile selle ravimi tavaannusega. Inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravi ajal. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist ja teid või teie

last jälgitakse nende inhibiitorite tekke suhtes hoolikalt. Kui KOGENATE Bayer'i raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti;

- teil on varem esinenud VIII faktori inhibiitoreid ja vahetate VIII faktori tooteid, on risk, et inhibiitorid võivad tekkida uuesti;
- teile on öeldud, et teil on südamehaigus või selle tekkerisk;
- teil tuleb KOGENATE Bayer'i manustamiseks kasutada tsentraalveeni kateetrit (CVAD). Sellisel juhul võib teil esineda oht CVAD-iga seotud tüsistuste, sh paiksete infektsioonide, veres esinevate bakterite (baktereemia) ja veresoones kateetri sisestamise kohas verehüübe (tromboos) tekkimise suhtes.

Arst võib teha analüüse, et määrata kindlaks, kas ravimi annusest piisab VIII faktori vajaliku taseme tagamiseks.

Muud ravimid ja KOGENATE Bayer

Koostoimeid teiste ravimitega ei ole teada. Teatage siiski oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Lapsed ja noorukid

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad igas vanuses patsientidele, nii täiskasvanutele kui ka lastele.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Viljakuse või KOGENATE Bayer'i kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal kogemused puuduvad. Seega, kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

KOGENATE Bayer ei mõjuta tõenäoliselt mees- või ja naispatsientide viljakust, kuna selle toimeaine esineb organismis ka loomulikult.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole täheldatud.

KOGENATE Bayer sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Dokumenteerimine

Iga kord, kui te kasutate KOGENATE Bayer'it, on soovitatav ravimi nimetus ja partii number üles kirjutada.

3. Kuidas KOGENATE Bayer'it kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes või nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Veritsuse ravi

Vajaliku VIII faktori aktiivsuse taseme saavutamiseks arvutab teie arst ravimi vajaliku annuse ja määrab selle kasutamise sageduse. Arst peab kohandama annuse ja manustamise sageduse alati teie konkreetse vajaduse järgi. See, kui palju ja kui sageli KOGENATE Bayer'it kasutada, sõltub mitmetest teguritest, näiteks:

- teie kehakaalust;
- hemofiilia raskusastmest;
- verejooksu asukohast ja selle raskusastmest;
- kas teil on tekkinud inhibiitorid ja kui suur on inhibiitorite tiiter;
- vajalikust VIII faktori tasemest.

Verejooksude ennetamine

Kui kasutate KOGENATE Bayer'it verejooksude ennetamiseks (profülaktiliselt), arvutab arst teie jaoks sobiva annuse. See on tavaliselt 20 kuni 40 RÜ alfaoktokogi 1 kg kehakaalu kohta manustatuna iga 2...3 päeva järel. Kuid teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutuda vajalikuks manustada annuseid sagedamini või kasutada suuremaid annuseid.

Laboratoorsed analüüsid

Tungivalt soovitatav on teha teatavate vaheaegade järel vereplasma analüüsid, et veenduda, et on saavutatud piisavad VIII faktori tasemed ning et need püsivad. Eriti suuremate operatsioonide korral tuleb asendusravi täpseks jälgimiseks teha hüübimisanalüüs.

Kasutamine lastel ja noorukitel

KOGENATE Bayer'it võib kasutada igas vanuses lastel.

Kui verejooks ei peatu

Kui teie vereplasma VIII faktori sisaldus ei tõuse vajaliku tasemeni või kui näiliselt piisav annus verejooksu ei peata, võivad teil olla tekkinud VIII faktori inhibiitorid. Seda peab kontrollima kogenud arst.

Kui teil on tunne, et selle ravimi toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arstiga.

Inhibiitoritega patsiendid

Kui arst on teile öelnud, et teil on moodustunud VIII faktori inhibiitorid, peate ilmselt kasutama seda ravimit verejooksu peatamiseks varasemast suuremates kogustes. Kui see annus teie verejooksu ei peata, võib arst kaaluda teile täiendava ravimi andmist, milleks on VIIa faktori kontsentraat või (aktiveeritud) protrombiini kompleksi kontsentraat.

Neid raviseid peavad määrama A-hemofiiliaga patsientide raviseid kogenud arstid. Kui soovite selle kohta lisainformatsiooni, pidage nõu arstiga.

Ärge suurendage arstiga konsulteerimata ravimi annust, mida te kasutate verejooksu peatamiseks.

Ravi kestus

Arst määrab, kui sageli ja milliste ajavahemike järel tuleb ravimit manustada.

Asendusravi KOGENATE Bayer'iga tuleb tavaliselt teha kogu elu jooksul.

Kuidas KOGENATE Bayer'it manustada

Sõltuvalt süstitava lahuse mahust ja teie enesetundest, tuleb ravimit süstida veeni 2 kuni 5 minuti jooksul. Ravimit tuleks kasutada 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Kuidas KOGENATE Bayer'it manustamiseks ette valmistada

Kasutage ainult selle ravimi pakendis sisalduvaid vahendeid (viaaliadapter, lahustit sisaldav süstel ja veenipunktsiooni komplekt). Kui neid vahendeid ei saa kasutada, pöörduge oma arsti poole. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda kasutage.

Eemaldamiseks võimalikke lahuses sisalduvaid osakesi, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravim enne manustamist filtreerida. **Filtreerimine toimub viaaliadapteri abil.**

Ärge kasutage kaasasolevat veenipunktsiooni komplekti vere võtmiseks, sest sinna on sisse ehitatud filter.

Seda ravimit **ei tohi** segada teiste infusioonilahustega. Ärge kasutage lahust, kui see sisaldab nähtavaid osakesi või on hägune. Järgige täpselt arstilt saadud juhiseid ja kasutage **infolehe lõpus olevat üksikasjalikku manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhendit.**

Kui te kasutate KOGENATE Bayer'it rohkem kui ette nähtud

Rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

Kui olete kasutanud KOGENATE Bayer'it rohkem, kui ette nähtud, pöörduge arsti poole.

Kui te unustate KOGENATE Bayer'it kasutada

- Manustage kohe oma järgmine annus ja jätkake tavapäraste vahedega, vastavalt arsti juhistele.
- **Ärge** kasutage kahekordset annust, kui unustasite annuse eelmisel korral manustamata.

Kui te soovite lõpetada KOGENATE Bayer'i kasutamise

Ärge lõpetage KOGENATE Bayer'i kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige **tõsisemad** kõrvaltoimed on **ülitundlikkusreaktsioonid** või anafülaktiline šokk (harv kõrvaltoime). Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb süstimine või infusioon **kohe katkestada. Pöörduge kohe arsti poole.**

Lastel, keda varem ei ole ravitud VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega, võivad inhibeerivad antikehad (vt lõik 2) tekkida väga sageli (enam kui ühel patsiendil 10-st); samas kui patsientidel keda on varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 päeva), võivad inhibiitorid tekkida aeg-ajalt (vähem kui ühel patsiendil 100-st). Sel juhul ei pruugi teie või teie lapse ravimid enam õigesti toimida ning teil või teie lapsel võib esineda püsiv veritsus. Sel juhul peate viivitamatult konsulteerima oma arstiga.

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st):

- lööve/kihelev lööve;
- paiksed reaktsioonid ravimi süstimise kohal (nt põletustunne, ajutine punetus).

Harv (võivad esineda kuni ühel kasutajal 1000-st):

- ülitundlikkusreaktsioonid, sh tõsine äkiline allergiline reaktsioon (sh lööve, iiveldus, nõgestõbi, angioödeem, külmavärinad, õhetus, peavalu, letargia, vilistav hingamine või hingamisraskused, rahutus, tahhükardia, surin või anafülaktiline šokk, nt pitsitustunne rinnus/üldine halb enesetunne, pearinglus ja iiveldus ja vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada nõrkustunnet);
- palavik.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- düsgeusia (maitsetundlikkuse muutus).

Kui te täheldate süstimise või infusiooni ajal mõnda järgmistest nähtudest:

- pitsitustunne rinnus või üldine halb enesetunne;
- pearinglus;
- kerge hüpotensioon (vererõhu kerge langus, mis võib püsti seistes põhjustada nõrkustunnet);
- iiveldus;

võib see olla varane hoiatav märk ülitundlikkus- ja anafülaktiliste reaktsioonide tekkimise kohta.

Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide korral tuleb süstimine või infusioon **kohe katkestada.**

Pöörduge kohe arsti poole.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kliiniliste uuringute ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil preparaadis sisalduvate hiire ja hamstri valkude jälgede suhtes kliiniliselt olulisi antikehade tiitreid. Teatavatel eelsoodumusega patsientidel võivad tekkida allergilised reaktsioonid selles ravimis sisalduvate koostisainete, nt hiire ja hamstri valkude suhtes.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas KOGENATE Bayer'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal ja süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Sildil märgitud kõlblikkusaja vältel võib välispakendis toodet hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) piiratud aja - 12 kuu jooksul. Sellisel juhul lõpeb toote kõlblikkusaeg pärast seda 12-kuulist perioodi, või viaalil märgitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast valmistamist **ei tohi** hoida lahust külmkapis. Valmistatud lahus tuleb ära kasutada 3 tunni jooksul. Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate selles osakesi või kui lahus on hägune.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida KOGENATE Bayer sisaldab

Pulber

Toimeaine on inimese VIII hüübimisfaktor (*octocogum alfa*), mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Üks KOGENATE Bayer'i viaal sisaldab nominaalselt 250, 500, 1000, 2000 või 3000 RÜ alfaotkogi.

Teised koostisosad on glütsiin, naatriumkloriid, kaltsiumkloriid, histidiin, polüsorbaat 80 ja sahharoos (vt lõigu 2 lõppu).

Lahusti

Süstevesi.

Kuidas KOGENATE Bayer välja näeb ja pakendi sisu

KOGENATE Bayer pakendis on valge kuni kollakas kuiv pulber või tükk, ja lahusti süstelahuse valmistamiseks. Süstlis on süstevesi viaali sisu lahustamiseks. Pärast lahustamist on lahus selge. Iga ravimi pakendiga on kaasas vahendid ravimi lahustamiseks ja manustamiseks.

Igas KOGENATE Bayer'i pakendis on viaal ja eraldi kolvivarrega süstel, samuti viaaliadapter, veenipunktsiooni komplekt (veeni süstimiseks), kaks alkoholilappi, kaks kuiva lappi ja kaks plaastrit.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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


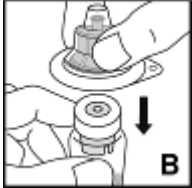


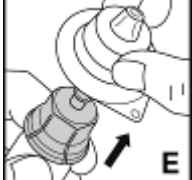
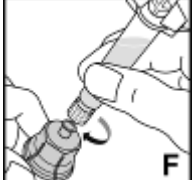
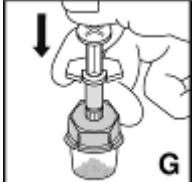
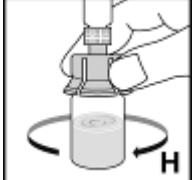
Bayer plc

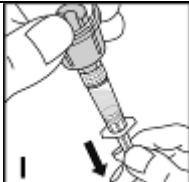
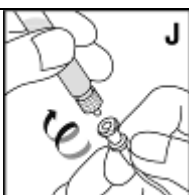
Tel: +44-(0)118 206 3000

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Juhised KOGENATE Bayer'i manustamiskõlblikuks muutmiseks ja manustamiseks, kasutades viaali koos viaaliadapteriga.

1.	Peske käsi hoolikalt seebi ja sooja veega.	
2.	Soojendage avamata viaali ja süstalt oma peopesades sobiva temperatuurini (mitte üle 37 °C).	
3.	Eemaldage viaalilt kaitsekork (A), puhastage viaali kummikork alkoholilapiga ja laske sellel enne kasutamist kuivada.	
4.	Asetage ravimit sisaldav viaal kindlale mittelibedale pinnale. Eemaldage viaaliadapteri plastümbriselt paberkaate. Ärge võtke adapterit plastümbrisest välja. Hoides kinni adapteri plastümbrisest, asetage see ravimiviaalile ja suruge seda tugevalt alla (B). Adapter kinnitub plõksuga viaali korgi külge. Ärge adapteri ümbrist veel eemaldage.	
5.	Hoidke süsteveega täidetud süstalt püsti, võtke kätte kolvivars (vt joonist) ja tugevalt päripäeva pöörates, kinnitage vars keermega korgi külge (C).	
6.	Hoides süstalt silindrist, tõmmake süstla otsast kork ära (D). Ärge puudutage süstla otsa oma käte ega mis tahes muu pinnaga. Asetage süstal edasiseks kasutamiseks kõrvale.	
7.	Nüüd eemaldage adapteri ümbris ja visake see ära (E).	
8.	Päripäeva keerates kinnitage süstel keermega viaaliadapteri külge (F).	
9.	Vajutades aeglaselt kolvivarrele, süstige lahusti viaali (G).	
10.	Keerutage ettevaatlikult viaali, kuni kogu aine on lahustunud (H). Ärge loksutage viaali. Veenduge, et pulber on täielikult lahustunud. Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage lahust, kui see sisaldab nähtavaid osakesi või on hägune.	

<p>11. Hoidke viaali püstiselt viaaliadapteri ja süstla kohal (I). Täitke süstal, tõmmates kolbi aeglaselt ja sujuvalt välja. Veenduge, et kogu viaali sisu on süstlasse tõmmatud. Hoides süstalt püsti vajutage kolvile, kuni kogu õhk on süstlast väljutatud.</p>	
<p>12. Asetage käele žgutt.</p>	
<p>13. Tehke kindlaks süstekoht, puhastage nahk alkoholilapiga ja vastavalt arstilt saadud juhiste valmistage süstekoht antiseptiliselt ette.</p>	
<p>14. Punkteerige veen ja kinnitage plaastri abil veenipunktsiooni komplekt.</p>	
<p>15. Hoides viaaliadapterit paigal, eemaldage süstal viaaliadapteri küljest (viimane peab jääma viaali külge). Kinnitage süstal veenipunktsiooni komplekti külge ja kontrollige, et süstlasse ei satuks verd (J).</p>	
<p>16. Eemaldage žgutt.</p>	
<p>17. Jälgides nõela asendit, süstige lahus 2...5 minuti jooksul veeni. Manustamiskiirus peaks sõltuma teie enesetundest, kuid see ei tohi olla kiirem kui 2 ml minutis.</p>	
<p>18. Kui on vaja manustada veel üks annus, kasutage uut süstalt ja lahustage ravim eespool toodud juhiste järgi.</p>	
<p>19. Kui rohkem annuseid ei ole vaja manustada, eemaldage veenipunktsiooni komplekt ja süstal. Hoidke marlipatja tugevasti süstekohal, väljasirutatud käsivarrel ligikaudu 2 minutit. Viimasena siduge süstekoht väikese rõhksidemega, vajadusel kinnitage plaaster.</p>	

IV LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

Teaduslikud järeldused

Kaasasündinud hemofiilia ravi põhineb praegu profülaktilisel või vajaduspõhisel asendusravil VIII hüübimisfaktoriga (FVIII). FVIII-asendusravi jaguneb üldiselt kahte suurde ravimiklassi: plasmapäritolu FVIII (pdFVIII) ja rekombinantne FVIII (rFVIII). Euroopa Liidus on kasutamiseks heaks kiidetud suur valik pdFVIII- ja rFVIII-ravimeid.

FVIII-ravi oluline tüsistus on FVIII toimet neutraliseerivate IgG-alloantikehade (inhibiitorite) teke, mis põhjustab verejookse reguleeriva toime kadumise. Inhibiitoritega patsientide ravi vajab hoolikat individuaalset lähenemist ja need patsiendid ei pruugi ravile reageerida.

Inhibiitorid võivad tekkida nii pdFVIII- kui ka rFVIII-raviga. Inhibiitoreid määratakse Bethesda inhibiitoritestis Nijmegeni meetodiga ja tulemus $\geq 0,6$ Bethesda ühikut (BU) tähendab madalas tiitris inhibiitoreid ja > 5 BU kõrges tiitris inhibiitoreid.

FVIII-ravimitega ravitavatest A-hemofiiliaga patsientidest tekivad inhibiitorid tavaliselt varem ravimata patsientidel või minimaalselt ravi saanud patsientidel, kelle ravi kestus ei ole veel ületanud 50 ekspositsioonipäeva. Inhibiitorite teke varem ravitud patsientidel on vähem tõenäoline.

Inhibiitorite tekke teadaolevad riskitegurid jagunevad patsiendi ja raviga seotud teguriteks.

- Patsiendiga seotud riskitegurid on näiteks F8 geenimutatsioon, hemofiilia raskusaste, etniline päritolu, inhibiitorite teke perekonnaanamneesis ja võib-olla ka HLA-DR esinemine (inimese leukotsütaarne antigeen, D-antigeeniga seotud vorm).
- Raviga seotud tegurid on näiteks ekspositsiooni intensiivsus, ekspositsioonipäevade arv, kusjuures vajadusel toimuva ravi risk on suurem kui profülaktilisel ravil, eriti selliste ohusignaalide kontekstis nagu trauma või operatsioon, ning suurema riskiga on seotud ka väiksem vanus ravi alguses.

Seni on ebaselge, kas eri tüüpi FVIII-asendusravimitel on inhibiitorite tekkerisk oluliselt erinev. Iga FVIII klassi ravimite erinevused ja järelikult ka eri ravimite riskide erinevused on bioloogiliselt usutavad. pdFVIII-ravimiklassi moodustavad Von Willebrandi faktorit (VWF) sisaldavad ja mittesisaldavad ravimid, kusjuures VWF-i sisalduse korral võib selle sisaldus olla mitmesugune. Mõnes katselises uuringus on oletatud, et VWF võib kaitsta FVIII epitoope antigeeniga rakkude eest, vähendades seega immunogeensust, kuid see oletus on praegu üksnes teoreetiline. rFVIII ei sisalda VWF-i, kuid rFVIII-klass on oluliselt heterogeenne, mis on tingitud näiteks kasutatavatest eri tootmisprotsessidest. Eri tootjad on viimase 20 aasta jooksul tootnud paljusid erinevaid ravimeid. Teoreetiliselt võivad eri tootmisprotsessid (sh rFVIII-ravimite arendamise eri rakuliinid) põhjustada immunogeensuse erinevusi.

2016. aasta mais avaldati ajakirjas New England Journal of Medicine avatud ülesehitusega kontrollrühmaga randomiseeritud uuring, mille eesmärk oli uurida inhibiitorite esinemissagedust kahes ravimiklassis (pdFVIII ja rFVIII).¹ Uuringus SIPPET (*Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers* – inhibiitorite uuring plasmapäritolu ravimitega kokkupuutuvatel väikelastel), hinnati inhibiitorite suhtelist riski pdFVIII-ga ja rFVIII-ga ravitavatel patsientidel. Uuringus leiti, et rFVIII-ravimitega ravitud patsientidel oli kõigi inhibiitorite esinemissagedus 87% suurem kui (VWF-i sisaldavate) pdFVIII-ravimitega ravitud patsientidel (ohusuhe 1,87; 95% usaldusvahemik 1,17...2,96).

6. juulil 2016 algatas Paul-Ehrlich-Institut Germany ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja taotles ravimiohutuse riskihindamise

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)

komiteelt hinnangut uuringu SIPPET tulemuste võimaliku mõju kohta asjakohaste FVIII-ravimite müügilubadele ning küsis soovitusi, kas müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta, samuti riskivähendusmeetmete kasutuselevõtmise kohta. Esildis keskendub inhibiitorite tekkeriskile varem ravimata patsientidel.

Pärast uuringu SIPPET hiljutist avaldamist paluti müügilubade hoidjatel hinnata uuringu tulemuste ja teiste asjakohaste ohutusandmete võimalikku mõju inhibiitorite tekkele varem ravimata patsientidel seoses oma FVIII-ravimi müügiloga, kaalutledes ka riskivähendusmeetmeid.

Uuringu SIPPET juhtivatel autoritel paluti vastata küsimustele uuringumeetodite ja tulemuste kohta ning esitada järelused ravimiohutuse riskihindamise komitee veebruari 2017 plenaaristungil. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas järeluste tegemisel ka teavet, mida olid esildismenetluse ajal esitanud uuringu SIPPET juhtivad autorid.

Kliiniline arutelu

Avaldatud jälgimisuuringud

Müügilubade hoidjate vastused viitasid mitmele avaldatud jälgimisuuringule (sh CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), mille eesmärgiks oli hinnata inhibiitorite tekkeriski erinevusi pdFVIII ja rFVIII ravimiklasside vahel, samuti rFVIII ravimiklassi sees.

Nendes uuringutes on saadud eri tulemusi ja uuringutega on seotud jälgimisuuringute tavapärased piirangud, eelkõige võimalik süstemaatiline valikunihe. Inhibiitorite tekkerisk oleneb mitmest tegurist (peale oletatava ravimiomase riski) ning sellistes uuringutes ei ole alati olnud võimalik koguda teavet asjakohaste kovariantide kohta ja vastavalt kohandada analüüse; täpse teabe mitteteadmine on vältimatult oluline määramatuse allikas. Lisaks on konkreetsete ravimite tootmisprotsessid aja jooksul muutunud ning ravikeskustes on muudetud ka raviskeeme, mistõttu sarnaste ravimite võrdlus ei ole alati võimalik. Need tegurid muudavad selliste uuringute juhtimise ja tulemuste tõlgendamise keerukaks.

Uuringus CANAL² ei tuvastatud erinevusi ravimiklasside vahel, uurides ka märkimisväärset koguses von Willebrandi faktorit sisaldavaid pdFVIII-ravimeid. Kliiniliselt oluliste inhibiitorite korral oli kohandatud ohusuhe 0,7 (95% usaldusvahemik 0,4...1,1) ja kõrges tiitris inhibiitorite korral (≥ 5 BU) 0,8 (95% usaldusvahemik 0,4...1,3).

Ka uuringus RODIN/Pednet³ ei tuvastatud ravimiklasside vahelisi inhibiitorite tekkeriski erinevusi kõigi pdFVIII- ja kõigi rFVIII-ravimite vahel. Kliiniliselt oluliste inhibiitorite korral oli kohandatud ohusuhe 0,96 (95% usaldusvahemik 0,62...1,49) ja kõrges tiitris inhibiitorite korral (≥ 5 BU/ml) 0,95 (95% usaldusvahemik 0,56...1,61). Uuringus leiti siiski tõendeid, et 2. põlvkonna rFVIII-alfaoktokogi korral (Kogenate FS / Helixate NexGen) esines inhibiitorite (kõigi ja kõrges tiitris) tekke suurem risk kui 3. põlvkonna rFVIII-alfaoktokogi korral (mis põhines Advate andmetel).

Nagu uuringus RODIN/Pednet, leiti ka uuringus UKHCDO inhibiitorite (kõigi ja kõrges tiitris) tekkeriski oluline suurenemine Kogenate FS / Helixate NexGeni (2. põlvkonna rFVIII) korral võrreldes Advatega (3. põlvkonna rFVIII). Erinevus muutus statistiliselt ebaoluliseks, kui uuringust arvati välja Ühendkuningriigi patsiendid (olid kaasatud ka uuringusse RODIN/Pednet). Saadi ka tõendeid Refacto AF (samuti 3. põlvkonna rFVIII) suuremast riskist võrreldes Advatega, kuid ainult kõigi inhibiitorite tekke osas. Nagu uuringus UKHCDO, ei leitud uuringus FranceCoag inhibiitorite tekke statistiliselt oluliselt suurenenud riski ühegi rFVIII-ravimi ja Advate võrdluses, kui uuringust jäeti välja Prantsusmaa patsiendid (olid kaasatud ka uuringusse RODIN/Pednet).

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>

Enne praegust esildismenetlust märgiti, et ravimiohutuse riskihindamise komitee on arutanud uuringute RODIN/Pednet, UKHCDO ja FranceCoag tulemuste mõju FVIII-ravimite müügilubadele Euroopa Liidus. 2013. aastal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et uuringu RODIN/Pednet tulemused ei olnud piisavalt usaldusväärsed, et toetada järeldust, et Kogenate FS / Helixate NexGen kasutamine oli seotud VIII faktori inhibiitorite suurema tekkeriskiga kui teiste ravimite korral. 2016. aastal oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arutanud kõigi kolme uuringu (RODIN/Pednet, UKHCDO ja FranceCoag) metaanalüüside tulemusi ja järeldanud uuesti, et sel ajal kättesaadavad tõendid ei kinnitanud, et Kogenate Bayer / Helixate NexGen on varem ravimata patsientidel seotud VIII faktori inhibiitorite suurema tekkeriskiga kui muude rekombinantsete VIII faktori ravimite korral.

Müügiloa hoidjate spondeeritud uuringud

Müügiloa hoidjad esitasid analüüsi madalas ja kõrges tiitris inhibiitorite tekke kohta raske A-hemofiiliaga (FVIII < 1%) varem ravimata patsientidel kõigist oma ravimite kliinilistest uuringutest ja jälgimisuuringutest ning uuringupiirangute kriitilise arutelu.

Saadud andmed pärinesid paljudest väga heterogeensetest uuringutest paljude ravimitega pika aja jooksul. Paljud uuringud olid väikesed ja nende ülesehitus ei võimaldanud hinnata inhibiitorite tekkeriski varem ravimata raske A-hemofiiliaga patsientidel. Uuringutes oli enamasti üks uuringurühm ja nendest ei saadud andmeid võrdlusanalüüsi tegemiseks (pdFVIII ja rFVIII ravimiklasside vahel või rFVIII ravimiklassi sees). Samas on nendest uuringutest saadud inhibiitorite esinemissageduse üldhinnangud konkreetsete ravimite kasutamisel üldiselt kooskõlas suurte jälgimisuuringute tulemustega.

Suuremates ja asjakohasemates pdFVIII-ravimite uuringutes olid inhibiitorite täheldatud esinemissagedused (sageli ei olnud märgitud, kas kõrges või madalas tiitris) 3,5...33%, enamasti ligikaudu 10...25%. Sageli oli esitatud liiga vähe teavet meetodite, patsiendipopulatsiooni ja inhibiitorite olemuse kohta, et teavet saanuks võrrelda hilisemate avaldatud andmetega. Enamiku rFVIII-ravimite kohta on olemas uuemad ja asjakohasemad andmed kliinilistest uuringutest, kus osalesid varem ravimata patsiendid. Nendes uuringutes oli inhibiitorite esinemissagedus kõigi inhibiitorite korral 15...38% ja kõrges tiitris inhibiitorite korral 9...22,6%, mis vastab esinemissageduse vahemikule „väga sage“.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka müügiloa hoidjate, CSL-i (CRD019_5001) ja Bayeri (Leopold KIDS, 13400, B-osa) esitatud vaheandmed praegu toimuvatest uuringutest.

Samuti uuris ravimiohutuse riskihindamise komitee kliinilisi uuringuid ja teaduskirjandust inhibiitorite *de novo* tekke kohta varem ravitud patsientidel. Analüüs tõendas, et inhibiitorite tekke esinemissagedus on varem ravitud patsientidel palju väiksem kui varem ravimata patsientidel. Olemasolevail andmeil on paljudes uuringutes, sealhulgas EUHASSi registris (Iorio, A, 2017⁴; Fischer, K, 2015⁵) esinemissagedus „aeg-ajalt“.

Uuring SIPPET

Uuring SIPPET oli avatud ülesehitusega randomiseeritud mitmekeskuseline rahvusvaheline uuring, milles uuriti neutraliseerivate alloantikehade esinemissagedust raske kaasasündinud A-hemofiiliaga

⁴ Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov T, Mauser-Bunshoten 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.

(FVIII plasmakontsentratsioon < 1%) patsientidel, kellel kasutati kas pdFVIII- või rFVIII-kontsentraate. Uuringus osalesid sobivad patsiendid (< 6aastased, poisid, raske A-hemofiilia, ei ole varem ravitud ühegi FVIII-kontsentraadiga või on saanud ainult minimaalset ravi verekomponentidega) 42 uuringukeskusest. Uuringus hinnatud esmane ja tulemusnäitaja olid kõigi inhibiitorite esinemissagedus ($\geq 0,4$ BU/ml) ja teisene tulemusnäitaja kõrges tiitris inhibiitorite esinemissagedus (≥ 5 BU/ml).

Inhibiitorid tekkisid 76 patsiendil, neist 50 patsiendil kõrges tiitris inhibiitorid (≥ 5 BU). Inhibiitorid tekkisid 29 patsiendil pdFVIII-ravimit kasutanud 125 patsiendist (20 patsiendil esinesid kõrges tiitris inhibiitorid) ja 47 patsiendil rFVIII-ravimit kasutanud 126 patsiendist (30 patsiendil esinesid kõrges tiitris inhibiitorid). Kõigi inhibiitorite kumulatiivne esinemissagedus oli pdFVIII-ravimi korral 26,8% (95% usaldusvahemik 18,4...35,2) ja rFVIII-ravimi korral 44,5% (95% usaldusvahemik 34,7...54,3). Kõrges tiitris inhibiitorite kumulatiivne esinemissagedus oli vastavalt 18,6% (95% usaldusvahemik 11,2...26,0) ja 28,4% (95% usaldusvahemik 19,6...37,2). Kõigi inhibiitorite primaarse tulemusnäitaja Coxi regressioonimudelis seostati rFVIII-ravimit 87% suurema esinemissagedusega kui pdFVIII-ravimit (ohusuhe 1,87; 95% usaldusvahemik 1,17...2,96). Sellist seost täheldati mitme muutujaga analüüsis korduvalt. Kõrges tiitris inhibiitorite korral oli ohusuhe 1,69 (95% usaldusvahemik 0,96...2,98).

Ajutise eksperdirühma kohtumine

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas ajutise eksperdirühma arvamusi. Eksperdirühm oli arvamusel, et asjakohaseid olemasolevaid andmeid on arvestatud. Eksperdirühm märkis, et vaja on täiendavaid andmeid, et leida, kas inhibiitorite tekkes esinevad asjakohased kliiniliselt olulised erinevused VIII faktori eri ravimite vahel, ning märkis, et põhimõtteliselt peab selliseid andmeid koguma iga ravimi kohta eraldi, sest on keerukas üldistada immunogeensuse astet kogu ravimiklassile (rekombinantsed või plasmapäritolu ravimid).

Eksperdid nõustusid, et üldiselt on eri ravimite immunogeensuse aste adekvaatselt kirjeldatud ravimiohutuse riskihindamise komitee ravimi omaduste kokkuvõtte kavandatud muudatustega, mis rõhutavad inhibiitorite tekke (eelkõige madalas tiitris ja kõrges tiitris inhibiitorite võrdlus) kliinilist olulisust ning määravad varem ravimata patsientidel esinemissageduseks „väga sage“ ja varem ravitud patsientidel esinemissageduseks „aeg-ajalt“. Eksperdid soovitasid teha uuringuid, mis iseloomustaksid täpsemalt VIII faktori ravimite immunogeensuse omadusi (nt mehhanistlikud uuringud, jälgimisuurinud).

Arutelu

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et varem ravimata patsientidel inhibiitorite tekkeriski hindamiseks tehtud prospektiivses randomiseeritud uuringus SIPPET välditi paljude seniste jälgimisuurinute ja registripõhiste uuringute ülesehituse piiranguid. Komitee arvas allpool esitatud üksikasjalikel põhjustel siiski, et uuringu SIPPET tulemusega seoses püsib teatud määramatus, mille tõttu ei ole võimalik järeldada, et selles kliinilises uuringus uuritud varem ravimata patsientide ravimisel rFVIII-ravimitega on suurem inhibiitorite tekkerisk kui pdFVIII-ravimite korral.

- Uuringu SIPPET tulemuste analüüs ei võimalda teha ravimiomaseid järeldusi, sest see käsitleb ainult väheseid konkreetseid FVIII-ravimeid. Uuringu ülesehitus ei võimaldanud saada piisavaid ravimiomaseid andmeid ja seega ka mitte järeldada, kui suur on iga ravimi korral inhibiitorite tekkerisk. 3. põlvkonna rFVIII-ravimit kasutas ainult 13 patsienti (10% FVIII-uuringurühmast). Kuigi puuduvad usaldusväärsed tõendid, et tõendada rFVIII-ravimite vahelisi eri riske, ei saa riskide erinevust ka välistada, sest ravimiklass on koostiselt ja ravimvormidelt heterogeenne. Seega esineb suur määramatus seoses uuringu SIPPET tulemuste laiendamisega kogu rFVIII-ravimite klassile, eelkõige hiljuti heaks kiidetud rFVIII-ravimitele, mida uuring SIPPET ei hõlmanud.

- Uuringul SIPPET on metodoloogilised piirangud, eriti seoses määramatusega, kas randomiseerimine (2 osalisest koosnevad üksused) ei võinud uuringus põhjustada süstemaatilist valikunihet.
- Esines ka kõrvalekaldeid lõpp-protokollist ja statistilise analüüsi plaanist. Statistikaprobleemide hulka kuulub asjaolu, et avaldatud ei ole eelmääratletud esmast analüüsi ning et uuring lõpetati enneaegselt pärast uuringu RODIN tulemuste avaldamist, mis viitab, et Kogenate FS võib olla seotud inhibiitorite suurema tekkeriskiga. Kuigi seda ei oleks olnud võimalik ennetada, suurendab avatud ülesehitusega uuringu enneaegne lõpetamine uurijaga seotud süstemaatilise vea võimalust ja tõenäosust, et tuvastatakse mitteesinev toime.
- Euroopa Liidus kasutatavad raviskeemid erinevad uuringus SIPPET kasutatud skeemidest. Seega on küsitav uuringu asjakohasus Euroopa Liidu kliinilises praktikas (ja seega käesoleva menetlusega hõlmatud patsientide jaoks). Ei ole kindel, kas uuringu SIPPET tulemusi saab laiendada varem ravimata patsientide inhibiitorite tekkeriskile Euroopa Liidu praegust kliinilist praktikat arvestades, sest varasemates uuringutes on inhibiitorite tekke riskiteguritena oletatud raviviisi ja ravi intensiivsust. On oluline, et Euroopa Liidu ravimi omaduste kokkuvõtetes ei ole heaks kiidetud modifitseeritud profülaktika kasutamine (nagu on määratletud uuringus SIPPET), mistõttu on ebaselge, kuidas muude raviskeemide täpsustamata kombinatsioonide ilmne tasakaalutus mõjutab uuringu SIPPET tulemusi. Seega on endiselt ebaselge, kas uuringus SIPPET täheldatud samasugune erinev inhibiitorite tekkerisk ilmneks ka teistes riikides rutiinselt ravitavates patsiendipopulatsioonides, kus raviviisi (nt primaarne profülaktika) erineb uuringus kasutatust. Uuringu SIPPET autorite esitatud lisaselgitused ei lahendanud täielikult seda määramatust.

Pärast uuringu SIPPET eespool nimetatud tulemuste, avaldatud kirjanduse ja müügilubade hoidjate esitatud teabe ning ajutise eksperdirühma kohtumisel ekspertide väljendatud arvamuste arutamist järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee järgmist.

- Inhibiitorite tekkerisk on nii pdFVIII- kui ka rFVIII-ravimite teadaolev risk. Kuigi mõne konkreetse ravimi kliinilistes uuringutes on leitud väheseid inhibiitorite tekke juhtumeid, on need uuringud pigem väikesed ja metodoloogiliste piirangutega või puudub uuringutel selle riski hindamiseks piisav ülesehitus.
- FVIII-ravimid on heterogeensed ja ei saa välistada võimalust, et eri ravimite korral tekivad inhibiitorid eri sagedusega.
- Üksikuuringutes on tuvastatud väga varieeruvat inhibiitorite tekkesagedust, kuid uuringumeetodite erinevuste ja patsiendipopulatsioonide aja jooksul varieeruvuse tõttu on uuringutulemuste otsene võrdlemine küsitav.
- Uuringu SIPPET ülesehitus ei võimaldanud hinnata inhibiitorite tekke riski konkreetsete ravimite kasutamisel ning selles uuriti väheseid FVIII-ravimeid. Ravimite heterogeensuse tõttu esineb oluline määramatus, kui ekstrapoleerida ainult ravimiklassi toimeid käsitletud uuringute tulemusi üksikravimitele, eelkõige ravimitele (sh hiljuti heaks kiidetud ravimitele), mida nendes uuringutes ei uuritud.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis samuti, et enamikus senistes uuringutes, kus hinnati FVIII-ravimite klassidevahelist inhibiitorite tekkeriski erinevust, esineb mitmesuguseid võimalikke metodoloogilisi piiranguid ning olemasolevate andmete põhjal puuduvad selged ja järjepidevad tõendid, et FVIII-ravimite klasside vahel esineksid suhtelise riski erinevused. Eelkõige ei ole uuringu SIPPET tulemused ega müügiloa hoidjate vastustes sisalduvate üksikute kliiniliste uuringute ja jälgimisuuringute tulemused piisavad, et kinnitada rFVIII- ja pdFVIII-ravimiklasside vahelist inhibiitorite tekkeriski järjepidevat statistiliselt ja kliiniliselt tähenduslikku erinevust.

Eespool nimetatut arvestades soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee teha A-hemofiiliaga (VIII faktori kaasasündinud vaegus) patsientide verejooksude raviks ja ennetamiseks näidustatud FVIII-ravimite ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4, 4.8 ja 5.1 ning pakendi infolehe lõikudesse 2 ja 4 järgmised ajakohastused.

- Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 peab muutma ja lisama hoiatuse, et on kliiniliselt tähtis jälgida patsiente FVIII inhibiitorite tekke suhtes (eelkõige lisama hoiatuse madalas ja kõrges tiitris inhibiitorite kliiniliste tagajärgede suhtes).
- Seoses ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudega 4.8 ja 5.1 märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et mitme FVIII-ravimi korral sisaldab ravimi omaduste kokkuvõtte viiteid andmetele, mille põhjal ei ole võimalik teha lõplikke järeldusi inhibiitorite tekkeriski kohta konkreetse ravimi kasutamisel. Kuivõrd tõendid viitavad, et kõigil inimese FVIII ravimitel on inhibiitorite tekke risk, peab sellised väited eemaldama. Kättesaadavate andmete järgi on FVIII-inhibiitorite tekke esinemissagedus varem ravimata patsientidel „väga sage“ ja varem ravitud patsientidel „aeg-ajalt“, mistõttu soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee ravimi omaduste kokkuvõtte andmed nende esinemissageduste järgi ühtlustada, v.a kui ravimiomased andmed ei põhjenda muu sagedusvahemiku kasutamist. Ravimite korral, mille lõigus 4.2 on varem ravimata patsientide kohta järgmine väide: „<Varem ravimata patsiendid. { (Väljamõeldud) nimetuse} ohutus ja efektiivsus varem ravimata patsientidel on seni teadmata. Andmed puuduvad. >“, ei tohi varem ravimata patsientide kohta kehtestada eespool nimetatud sagedust. Lõigust 5.1 peab eemaldama kõik viited inhibiitorite tekke uuringutele varem ravimata patsientidel ja varem ravitud patsientidel, v.a kui uuring on tehtud kooskõlas pediaatrilise uuringukavaga või kui uuringuga on saadud usaldusväärsed tõendid, et inhibiitorite tekke esinemissagedus on varem ravimata patsientidel väiksem kui „väga sage“ või varem ravitud patsientidel muu kui „aeg-ajalt“ (ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruande lisade kohaselt).

Alfasusoktokogi (Obizur) kohta müügiloa hoidja esitatud kõigi vastuste hindamise osas on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et käesoleva artikli 31 kohase esildismenetluse tulemus ei ole selle ravimi suhtes asjakohane, sest Obizuri näidustus (endogeense FVIII vastastest inhibeerivatest antikehadest tingitud omandatud A-hemofiilia) ja sihtpopulatsioon on teistsugused.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Uuringust SIPPET pärit praeguste tõendite, müügilubade hoidjate vastustes sisalduvatele individuaalsete kliiniliste uuringute ja jälgimisuuringute andmete ning ajutise eksperdirühma kohtumisel väljendatud eksperdiarvamuste alusel nõustus ravimiohutuse riskihindamise komitee, et praegu kättesaadavad tõendid ei tõenda selgelt ega järjepidevalt, et rFVIII- ja pdFVIII-ravimite vahel esineb inhibiitorite tekkeriski statistiliselt ja kliiniliselt tähenduslik erinevus. Ei ole võimalik järeldada, mis on VWF roll inhibiitorite tekke eest kaitsmisel.

Nende ravimite heterogeensuse tõttu ei saa välistada, et varem ravimata patsientidel leitakse praegustes või tulevastes uuringutes inhibiitorite tekkeriski suurenemine konkreetse ravimi kasutamisel.

Varem ravimata patsientide üksikuuringutes on eri ravimitega leitud varieeruvad inhibiitorite tekke esinemissagedused. Uuringu SIPPET ülesehitus ei võimaldanud eristada iga ravimiklassi üksikravimeid. Arvestades aja jooksul kasutatud väga erinevaid uuringumeetodeid ja uuritud patsiendipopulatsioone ning uuringutulemuste ebajärjepidevust, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et enamik tõendeist ei toeta järeldust, et rekombinantsetel VIII faktori ravimitel kui ravimiklassil on suurem inhibiitorite tekkerisk kui plasmapäritolu ravimite klassil.

Lisaks sellele märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et mitme FVIII-ravimi ravimiteabes viidatakse selliste uuringute tulemuste andmetele, mille põhjal ei ole võimalik teha lõplikke järeldusi inhibiitorite tekkeriski kohta konkreetse ravimi kasutamisel. Et tõendite järgi kaasneb

kõigi inimese FVIII-ravimitega inhibiitorite tekkerisk, mille esinemissagedus on varem ravimata patsientidel „väga sage“ ja varem ravitud patsientidel „aeg-ajalt“, soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee ravimi omaduste kokkuvõtte andmed nende esinemissageduste järgi ühtlustada, v.a kui ravimiomased andmed ei põhjenda muu sagedusvahemiku kasutamist.

Eespool nimetatut arvestades järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et A-hemofiiliaga (VIII faktori kaasasündinud vaegus) patsientide verejooksude raviks ja ennetamiseks näidustatud VIII aktori ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt positiivne, kui ravimiteabesse (ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4, 4.8 ja 5.1) tehakse kokku lepitud muudatused.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel vastuvõtmist komitee mai 2017 koosolekul teatas müügiloa hoidja LFB Biomedicaments, et ei nõustu komitee esialgse soovitusel.

Arvestades müügiloa hoidja esitatud üksikasjalikke põhjendusi, hindas ravimiohutuse riskihindamise komitee kättesaadavaid andmeid taasläbivaatamise menetluses uuesti.

Taasläbivaatamise aluste arutelu ravimiohutuse riskihindamise komitees

Uuringu SIPPET ülesehitus ei võimaldanud hinnata inhibiitorite tekke riski konkreetsete ravimite kasutamisel ning selles uuriti väheseid FVIII-ravimeid. Ravimite heterogeensuse tõttu esineb oluline määramatus, kui ekstrapoleerida ainult ravimiklassi toimeid käsitletud uuringute tulemusi üksikravimitele, eelkõige ravimitele (sh hiljuti heaks kiidetud ravimitele), mida nendes uuringutes ei uuritud. Uuringu SIPPET ega individuaalsete kliiniliste uuringute ja jälgimisuuringute tulemused ei ole piisavad, et kinnitada rFVIII ja pdFVIII ravimiklasside vahelist inhibiitorite tekkeriski järjepidevat statistiliselt ja kliiniliselt tähenduslikku erinevust.

Kokkuvõttes jääb ravimiohutuse riskihindamise komitee järeltas juurde, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8 peab kajastama standardteavet varem ravimata ja varem ravitud patsientidel inhibiitorite tekkeriski kohta FVIII-ravimite kasutamisel, v.a kui lõigus 5.1 kokkuvõtlikult esitatud kliiniliste uuringute usaldusväärsete tulemustega on tõendatud konkreetse ravimi jaoks spetsiifiline muu esinemissageduse vahemik.

Ekspertidega konsulteerimine

Ravimiohutuse riskihindamise komitee konsulteeris ajutise eksperdirühmaga ettevõtte LFB Biomedicaments esitatud üksikasjalike aluste teatud aspekte.

Üldiselt toetas eksperdirühm ravimiohutuse riskihindamise komitee esialgseid järeldusi ja nõustus, et kavandatud ravimiteave annab piisavalt teavet, et asjakohaselt selgitada ravimite määrajatele ja patsientidele inhibiitorite tekkeriski. Täiendava teatise edastamist inhibiitorite tekke riskitegurite kohta lisaks ravimiteabele ning muid täiendavaid riskivähendusmeetmeid ei soovitatud.

Ekspedirühm nõustus, et iga ravimi jaoks spetsiifilisi andmeid inhibiitorite tekke esinemissageduse kohta ei tohi lisada ravimiomaduste kokkuvõttesse, sest olemasolevad uuringud ei ole piisavalt suured, et teha täpseid järeldusi inhibiitorite absoluutse esinemissageduse kohta iga ravimi kasutamisel ega ravimite võrdluses inhibiitorite suhteliste esinemissageduste kohta.

Ekspertid rõhutasid, et ühtlustatud andmete kogumiseks registreeritud kaudu peab soodustama teadusasutuste, ravimitööstuse ja reguleerimisasutuste koostööd.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldused

Pärast esmast hindamise ja taasläbivaatamise menetlust järeldab ravimiohutuse riskihindamise komitee endiselt, et inimplasmapäritolu ja rekombinantset VIII hüübimisfaktorit sisaldavate

ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne, kui ravimiteabesse (ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4, 4.8 ja 5.1) tehakse kokku lepitud muudatused.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 1. septembril 2017 vastu soovitusi, mida inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Arvestades, et

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ravimiohutuse järelevalve andmetel põhinevat direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildismenetlust inimplasmapäritolu ja rekombinantset VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimite kohta (vt I lisa ja A lisa).
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kõiki andmeid, mis esitati seoses inhibiitorite tekkeriskiga rekombinantsete ja plasmapäritolu FVIII-ravimite kasutamisega varem ravimata patsientidel. Need andmed olid muu hulgas avaldatud kirjanduse andmed (uuring SIPPET⁶), müügiloo hoidjate esitatud individuaalsete kliiniliste uuringute ja mitme jälgimisuuringu andmed, sealhulgas suurte mitmekeskuseliste kohortuuringute andmed, Euroopa Liidu liikmesriikide riiklike pädevate asutuste esitatud andmed ning uuringu SIPPET autorite vastused. Komitee arutas ka põhjendusi, mida ettevõtte LFB Biomedicaments esitas komitee soovitusi taasläbivaatamise taotluse alusena, ning arvamusi, mida esitasid eksperdid 22. veebruari ja 3. augusti 2017 eksperdikohtumisel.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et uuringu SIPPET ülesehitus ei võimaldanud hinnata inhibiitorite tekke riski konkreetsete ravimite kasutamisel ning selles uuriti kokku väheseid FVIII-ravimeid. Ravimite heterogeensuse tõttu esineb oluline määramatus, kui ekstrapoleerida ainult ravimiklassi toimeid käsitletud uuringute tulemusi üksikravimitele, eelkõige ravimitele, mida nendes uuringutes ei uuritud.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et senistel uuringutel on olnud metodoloogilisi piiranguid ning olemasolevate andmete põhjal puuduvad selged ja järjepidevad tõendid, et FVIII-ravimite klasside vahel esineksid suhtelise riski erinevused. Eelkõige ei ole uuringu SIPPET tulemused ega müügiloo hoidjate vastustes sisalduvate üksikute kliiniliste uuringute ja jälgimisuuringute tulemused piisavad, et kinnitada rFVIII- ja pdFVIII-ravimiklasside vahelist inhibiitorite tekkeriski järjepidevat statistiliselt ja kliiniliselt tähenduslikku erinevust. Nende ravimite heterogeensuse tõttu ei saa välistada, et varem ravimata patsientidel leitakse praegustes või tulevastes uuringutes inhibiitorite tekkeriski suurenemine konkreetse ravimi kasutamisel.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et VIII faktori ravimite efektiivsus ja ohutus kasutamisel vastavalt näidustusele (A-hemofiiliaga patsientide verejooksude ravi ja ennetamine) on tõestatud. Olemasolevate andmete põhjal oli komitee arvamusel, et tuleb ajakohastada FVIII-ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid: lõiku 4.4 tuleb muuta, et lisada hoiatus patsientide jälgimise kliinilise tähtsuse kohta FVIII inhibiitorite tekke suhtes. Seoses lõikudega 4.8 ja 5.1 märkis komitee, et mitme FVIII-ravimi ravimi omaduste kokkuvõttes on viited andmetele, mille põhjal ei ole võimalik teha lõplikke järeldusi inhibiitorite tekkeriski kohta konkreetsete ravimite kasutamisel. Ebapiisava usaldusvärsusega (nt metodoloogiliste piirangutega) kliiniliste uuringute tulemusi ei tohi kajastada FVIII-ravimite ravimiteabes. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovib vastavalt muuta ravimiteavet. Et tõendite järgi kaasneb kõigi inimese FVIII-ravimitega inhibiitorite tekkerisk, mille esinemissagedus on varem ravimata patsientidel „väga sage“ ja varem ravitud patsientidel „aeg-ajalt“, soovib

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

ravimiohutuse ravimi omaduste kokkuvõtte andmed nende esinemissageduste järgi ühtlustada, v.a kui ravimiomased andmed ei põhjenda muu sagedusvahemiku kasutamist.

Nendel põhjustel järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et inimplasmaäritolu ja rekombinantset VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt positiivne, ning soovitas muuta müügilubade tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitused, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldjäreldustega ja soovituse alustega.