

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KOGENATE Bayer 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat nominaal 250/500/1000/2000/3000 IE humane stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

Humane stollingsfactor VIII wordt geproduceerd door middel van recombinante DNA-technologie in een cellijn van niercellen van zeer jonge hamsters, die zijn voorzien van het gen voor humane factor VIII.

- Eén ml KOGENATE Bayer 250 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 100 IE (250 IE/2,5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).
- Eén ml KOGENATE Bayer 500 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 200 IE (500 IE/2,5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).
- Eén ml KOGENATE Bayer 1000 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 400 IE (1000 IE/2,5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).
- Eén ml KOGENATE Bayer 2000 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 400 IE (2000 IE/5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).
- Eén ml KOGENATE Bayer 3000 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 600 IE (3000 IE/5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

De sterkte (IE) wordt bepaald met de enkelvoudige stollingstest volgens de FDA Mega-standaard, die is gekalibreerd volgens de WHO-standaard in Internationale Eenheden (IE). De specifieke activiteit van KOGENATE Bayer is ongeveer 4000 IE/mg eiwit.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (Bio-Set systeem)

Poeder: droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'.

Oplosmiddel: water voor injectie, een heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Dit middel bevat geen von Willebrand-factor en is daarom niet geïndiceerd bij de ziekte van Von Willebrand.

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor volwassenen, adolescenten en kinderen van alle leeftijden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie te staan.

Dosering

Het aantal toegediende eenheden factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor factor VIII-middelen. Factor VIII-activiteit in plasma wordt óf uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal humaan plasma) óf in Internationale Eenheden (gerelateerd aan de Internationale Standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling naar behoefte (on demand)

De berekening van de benodigde dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de plasma factor VIII-activiteit verhoogt met 1,5% tot 2,5% van de normale activiteit. De benodigde dosis wordt vastgesteld met behulp van de volgende formules:

I. Benodigde aantal IE = $\text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste factor VIII-stijging (\% ten opzichte van normaal)} \times 0,5$

II. Verwachte stijging factor VIII-activiteit (% ten opzichte van normaal) = $\frac{2 \times \text{toegediende aantal IE}}{\text{lichaamsgewicht (kg)}}$

De dosis, frequentie en duur van de behandeling moeten individueel worden aangepast aan de behoefte van de patiënt (gewicht, ernst van de stollingsstoornis, plaats en omvang van de bloeding, de aanwezigheid van remmers en het gewenste factor VIII-niveau).

De volgende tabel geeft een leidraad voor de minimum plasmaspiegels van factor VIII. Bij de beschreven soorten bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet onder het aangegeven niveau dalen (% ten opzichte van normaal) in de corresponderende periode:

Tabel 1: Leidraad voor de dosering tijdens bloedingen en bij operaties

Ernst van de bloeding/ Type operatie	Vereiste factor VIII- spiegel (%) (IE/dl)	Doseringsfrequentie (uren)/ Duur van de behandeling (dagen)
Bloedingen		
Vroege hemartrose, bloedingen in spieren of mondholte	20 - 40	Iedere 12 tot 24 uur herhalen. Minstens één dag, totdat de bloeding voorbij is, afgaande op het verdwijnen van de pijn of het bereiken van herstel.
Middelgrote hemartrose, bloedingen in spieren of hematomen	30 - 60	Infusie iedere 12 - 24 uur herhalen gedurende drie tot vier dagen of langer totdat de pijn en de beperking zijn verdwenen.
Levensbedreigende hemorragieën (zoals intracranieële bloedingen, bloedingen in de keel of ernstige abdominale bloedingen)	60 - 100	Infusie iedere 8 tot 24 uur herhalen totdat de situatie niet meer levensbedreigend is.
Operaties		
<i>Kleine operaties</i> trekken van kiezen inbegrepen	30 - 60	Iedere 24 uur herhalen gedurende ten minste 1 dag, totdat genezing is bereikt.
<i>Grote operaties</i>	80 - 100 (pre- en post- operatief)	a) Als bolusinfusie Herhaal de infusie iedere 8 - 24 uur totdat de wond voldoende geneest; daarna de therapie nog ten minste 7 dagen voortzetten om de factor VIII-activiteit op 30-60% (IE/dl) te houden. b) Als continue infusie Verhoog de factor VIII-activiteit voorafgaand aan de operatie met een bolusinfusie en laat deze onmiddellijk volgen door een continue infusie (in IE/kg/u) afgestemd op de dagelijkse klaring door de patiënt en de gewenste factor VIII-spiegel gedurende ten minste 7 dagen.

De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd worden aangepast aan de klinische effectiviteit bij de individuele patiënt. Onder bepaalde omstandigheden kan een hogere dosis nodig zijn dan met de formule berekend, vooral bij de eerste dosis.

Het wordt aanbevolen om tijdens de behandeling met geëigende methoden de factor VIII-spiegels te bepalen om aan de hand daarvan de toe te dienen dosis en frequentie van de infusies te bepalen. In het bijzonder in geval van grote chirurgische ingrepen is een nauwkeurige bewaking van de substitutietherapie door middel van stollingstesten (plasma factor VIII-activiteit) onontbeerlijk. De

respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij verschillende halfwaardetijden en recovery-spiegels worden getoond.

Continue infusie

Voor de berekening van de initiële infusiesnelheid kan de klaring bepaald worden door vóór de operatie een vervalcurve te maken of door uit te gaan van de gemiddelde waarde voor deze populatie (3,0-3,5 ml/u/kg) en deze vervolgens aan te passen.

Infusiesnelheid (in IE/kg/u) = klaring (in ml/u/kg) × gewenste factor VIII-spiegel (in IE/ml).

Voor continue infusie is de stabiliteit klinisch en in vitro aangetoond waarbij gebruik gemaakt werd van draagbare pompjes met een PVC reservoir. KOGENATE Bayer bevat als niet-werkzaam bestanddeel een kleine hoeveelheid polysorbaat 80, waarvan bekend is dat het de extractiesnelheid van di-(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) uit polyvinylchloride (PVC) materialen verhoogt. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij toediening als continue infusie.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe van bloeding bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE KOGENATE Bayer per kg lichaamsgewicht gegeven te worden met tussenpozen van 2 tot 3 dagen. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kan een kortere tussenpoos of een hogere dosis nodig zijn.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van KOGENATE Bayer zijn vastgesteld bij kinderen in alle leeftijden. Er zijn gegevens verzameld uit klinische studies bij 61 kinderen jonger dan 6 jaar en uit studies zonder interventie bij kinderen van alle leeftijden.

Patiënten met remmers

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op het ontwikkelen van remmers tegen factor VIII. Wanneer de te verwachten plasma factor VIII-activiteit niet wordt gehaald, of wanneer de bloeding niet gestopt wordt met een passende dosis, moet een test uitgevoerd worden om te bepalen of een factor VIII-remmer aanwezig is. Wanneer een remmer aanwezig is in concentraties lager dan 10 BE (Bethesda - eenheden) per ml, kan toediening van meer recombinant stollingsfactor VIII de remmer neutraliseren en kan de klinisch effectieve therapie met KOGENATE Bayer doorgaan. Maar in aanwezigheid van remmers is de vereiste dosering variabel en moet deze aangepast worden aan de hand van de klinische respons en bepaling van de plasma factor VIII-activiteit. Bij patiënten met remmertiters hoger dan 10 BE of met een te verwachten hoge respons moet het gebruik van (geactiveerd) protrombinecomplex of geactiveerd recombinant factor VII (rFVIIa) worden overwogen. Deze therapie moet worden begeleid door een arts die ervaring heeft met het behandelen van patiënten met hemofilie A.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

KOGENATE Bayer dient intraveneus geïnjecteerd te worden gedurende een periode van 2 tot 5 minuten. De toedieningssnelheid moet afgestemd worden op wat de patiënt als prettig ervaart (maximale injectiesnelheid: 2 ml/min).

Continue infusie

KOGENATE Bayer kan worden toegediend als continue infusie. De infusiesnelheid dient te worden berekend op basis van de klaring en de gewenste FVIII-spiegel.

Voorbeeld: Bij een patiënt van 75 kg met een klaring van 3 ml/u/kg, zou de initiële infusiesnelheid 3 IE/u/kg moeten zijn om een FVIII-spiegel van 100 % te bereiken. Voor berekening in ml/u moet de infusiesnelheid in IE/u/kg vermenigvuldigd worden met het lichaamsgewicht (kg)/concentratie van de oplossing (IE/ml).

Tabel 2: Voorbeeld voor de berekening van de infusiesnelheid voor continue infusie na initiële bolusinjectie

	Gewenst plasma FVIII	Infusiesnelheid IE/u/kg	Infusiesnelheid voor een patiënt van 75 kg in ml/u		
			Concentratie van FVIII-oplossing 100 IE/ml	200 IE/ml	400 IE/ml
Klaring: 3 ml/u/kg					
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Hogere infusiesnelheden kunnen gewenst zijn wanneer tijdens operaties ernstige weefselschade optreedt of wanneer versnelde klaring optreedt bij grote bloedingen.

Na de eerste 24 uur van continue infusie moet de klaring elke dag opnieuw worden berekend met behulp van de vergelijking voor steady state met de gemeten FVIII-waarde en de infusiesnelheid met de volgende vergelijking:

klaring = infusiesnelheid / actuele FVIII-spiegel.

Tijdens continue infusie dienen infusiezakken iedere 24 uur te worden vervangen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Eerder waargenomen allergische reacties op muizen- of hamstereiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk met KOGENATE Bayer. Het product bevat sporen van muizen-, en hamstereiwitten en menselijke eiwitten anders dan factor VIII (zie rubriek 5.1).

Als er symptomen van overgevoeligheid optreden, dienen patiënten geadviseerd te worden om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van overgevoeligheidsreacties, waaronder galbulten, nausea, gegeneraliseerde urticaria, een strak gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock dient medische standaardbehandeling voor shock te worden uitgevoerd.

Remmers

De vorming van factor VIII-neutraliserende antilichamen (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn gewoonlijk IgG-immunoglobulinen gericht tegen de stollingsactiviteit van factor VIII, die wordt gekwantificeerd in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma door gebruik te maken van de aangepaste test. Het risico van remmerontwikkeling is gecorreleerd aan de ernst van de aandoening en aan de blootstelling aan factor VIII; dit risico is het grootst gedurende de eerste 20 dagen van blootstelling. Zelden ontwikkelen zich remmers na de eerste 100 dagen van blootstelling.

Bij patiënten die eerder behandeld zijn gedurende meer dan 100 dagen en daarbij remmers ontwikkeld hebben, zijn, na het overstappen van het ene factor VIII-middel op een andere, gevallen van opnieuw ontwikkelen van remmers (in lage titer) waargenomen. Daarom wordt aanbevolen alle patiënten zorgvuldig te controleren op het optreden van remmers na iedere overstap naar een ander product.

De klinische relevantie van remmerontwikkeling is afhankelijk van de titer van de remmer. Bij lage remmertiters, die transiënt aanwezig zijn of consistent laag blijven, bestaat er minder risico op onvoldoende klinische respons dan bij hoge remmertiters.

In het algemeen dienen alle patiënten die behandeld worden met stollingsfactor VIII-producten nauwkeurig gecontroleerd te worden op het ontwikkelen van remmers door middel van geschikte klinische observaties en laboratoriumtesten. Als de verwachte plasmawaarden voor factor VIII-activiteit niet worden bereikt, of als de bloeding niet met de geëigende dosis onder controle kan worden gebracht, dient er te worden getest op de aanwezigheid van factor VIII-remmers. Bij patiënten met hoge concentraties remmers is behandeling met factor VIII mogelijk niet effectief en dienen andere therapeutische opties te worden overwogen. De behandeling van deze patiënten dient te worden geleid door artsen die ervaring hebben met hemofiliezorg en factor VIII-remmers.

Continue infusie

Tijdens een klinisch onderzoek naar het gebruik van continue infusie bij operaties werd heparine gebruikt om tromboflebitis op de infusieplaats te voorkomen, wat gebruikelijk is bij langdurige intraveneuze infusies.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, en is dus in essentie 'natriumvrij'.

Cardiovasculaire voorvallen

Hemofiliepatiënten met cardiovasculaire risicofactoren of ziekten kunnen hetzelfde risico hebben om cardiovasculaire voorvallen te ontwikkelen als niet-hemofiliepatiënten, wanneer de bloedstolling genormaliseerd is door behandeling met FVIII.

Verhoging van FVIII-spiegels na toediening, in het bijzonder bij bestaande cardiovasculaire risicofactoren, kan bij een patiënt minstens hetzelfde risico op het afsluiten van een bloedvat of een myocardinfarct geven als bij de populatie zonder hemofilie. Patiënten dienen daarom te worden geëvalueerd en gecontroleerd op cardiovasculaire risicofactoren.

Kathetegerelateerde complicaties

Indien een centraal-veneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico van centraal-veneuze lijn-gerelateerde complicaties waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter.

Documentatie

Het wordt sterk aanbevolen om telkens wanneer KOGENATE Bayer aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het geneesmiddel te noteren, om een koppeling te houden tussen de patiënt en de batch van het geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn zowel op volwassenen als op kinderen van toepassing.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van KOGENATE Bayer met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen dierstudies uitgevoerd met KOGENATE Bayer naar het effect op de voortplanting.

Zwangerschap en borstvoeding

Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen, is ervaring met het gebruik van KOGENATE Bayer gedurende zwangerschap en borstvoedingsperiode niet beschikbaar. Daarom dient KOGENATE Bayer bij zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode alléén te worden gebruikt als er een duidelijke indicatie voor is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

KOGENATE Bayer heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (waaronder mogelijk angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de injectieplaats, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, een strak gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepend ademhalen) zijn waargenomen met recombinant factor VIII-producten en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock). In het bijzonder reacties gerelateerd aan de huid kunnen vaak voorkomen, terwijl een verdere ontwikkeling tot ernstige anafylaxie (inclusief shock) als zeldzaam beschouwd wordt.

Ontwikkeling van neutraliserende antilichamen (remmers) kan voorkomen bij patiënten met hemofilie A die behandeld zijn met factor VIII, zoals KOGENATE Bayer. Als dergelijke remmers ontstaan, zal deze situatie zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dit soort gevallen wordt aanbevolen om contact op te nemen met een centrum gespecialiseerd op het gebied van hemofilie.

Tabel met bijwerkingen

De hieronder weergegeven tabel is in overeenstemming met de systeem/orgaanclassificatie volgens MedDRA (op het niveau van SOC's en voorkeurstermen).

De frequenties zijn geëvalueerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Frequentie van bijwerkingen

Systeem/or gaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden / niet bekend
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	FVIII remming (PUP's)*		FVIII remming (PTP's)*		
Algemene aandoeningen en toedienings plaatsstoornissen		Infusieplaatsreactie		Aan infusie gerelateerde koortsreactie (pyrexia)	
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoelighedsreacties van de huid (pruritus, urticaria en huiduitslag)		Systemische overgevoelighedsreacties (inclusief anafylactische reactie, misselijkheid, abnormale bloeddruk en duizeligheid)	
Zenuwstelselaandoeningen					Dysgeusie

* De frequentie is gebaseerd op studies met alle FVIII producten waarin patiënten met ernstige hemofilie A geïnccludeerd waren. PTP's = eerder behandelde patiënten (*previously treated patients*), PUP's = niet eerder behandelde patiënten (*previously untreated patients*)

Pediatrie patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij alle populatiegroepen, met uitzondering van de vorming van remmers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihemorrhagica: bloedstollingsfactor VIII, ATC-code B02BD02.

Werkingsmechanisme

Het complex van factor VIII en von-willebrandfactor (vWF) bestaat uit twee moleculen (factor VIII en vWF) met verschillende fysiologische functies. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt factor VIII aan vWF in de bloedbaan van de patiënt. Geactiveerd factor VIII is een cofactor van geactiveerd factor IX, en versnelt de conversie van factor X naar geactiveerd factor X. Geactiveerd factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine en een stolsel kan worden gevormd. Hemofilie A is een geslachtsgebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling veroorzaakt door verlaagde factor VIII:C-spiegels en resulteert in ernstige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij door een ongeluk of operatie. Door de substitutietherapie wordt de factor VIII-spiegel verhoogd waardoor een tijdelijke correctie van het factortekort optreedt en correctie van de bloedingsneiging mogelijk wordt gemaakt.

Farmacodynamische effecten

Bepaling van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) is een gebruikelijke *in vitro* bepalingmethode voor de biologische activiteit van factor VIII. De aPTT is bij alle hemofiliepatiënten verlengd. De mate en duur van normalisatie van de aPTT waargenomen na toediening van KOGENATE Bayer is vergelijkbaar met die bereikt na toediening van uit plasma bereide factor VIII.

Continue infusie

Tijdens een klinisch onderzoek met volwassen patiënten met hemofilie A die een grote operatie ondergingen, is aangetoond dat KOGENATE Bayer gebruikt kan worden voor continue infusie bij operaties (vóór, tijdens en na de operatie). In dit onderzoek werd heparine gebruikt om tromboflebitis op de infusieplaats te voorkomen, zoals gebruikelijk bij langdurige intraveneuze infusies.

Overgevoeligheid

Gedurende de studies ontwikkelde geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamtiter tegen het muizen- of hamstereiwit, dat in minieme hoeveelheden in het middel aanwezig is. Toch bestaat bij bepaalde gepredisponeerde patiënten de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen in het middel, bijvoorbeeld minieme hoeveelheden muizen- of hamstereiwit (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Inductie van immunotolerantie (ITI)

Er zijn gegevens verzameld over inductie van immunotolerantie bij patiënten met hemofilie A die remmers (antilichamen) tegen FVIII hadden ontwikkeld. Er is een retrospectieve review uitgevoerd bij 40 patiënten en 39 patiënten werden opgenomen in een prospectieve, onderzoeker-geïnitieerde klinische studie. De gegevens laten zien dat KOGENATE Bayer is gebruikt voor het induceren van immunotolerantie. Bij patiënten waarbij immunotolerantie was bereikt, konden de bloedingen weer worden voorkomen of onder controle gebracht met KOGENATE Bayer en kon de patiënt doorgaan met profylactische behandeling als onderhoudstherapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De analyse van alle gevonden *in vivo* recoveries bij eerder behandelde patiënten laat een gemiddelde toename van 2% per IE/kg lichaamsgewicht voor KOGENATE Bayer zien. Dit resultaat is ongeveer gelijk aan de gemelde waarden voor factor VIII bereid uit humaan plasma.

Distributie en eliminatie

Na toediening van KOGENATE Bayer nam de maximale factor VIII-activiteit af via een bifasisch exponentieel verloop met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 15 uur. Deze is

vergelijkbaar met die van uit plasma bereide factor VIII die een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 13 uur heeft. Aanvullende farmacokinetische parameters voor KOGENATE Bayer als bolusinjectie zijn de gemiddelde verblijftijd (Mean Residence Time) met een waarde van ongeveer 22 uur (MRT = 0 - 48) en een klaring van 160 ml/uur. De gemiddelde uitgangswaarde voor de klaring bij 14 volwassen patiënten die grote operaties ondergingen met continue infusie, was 188 ml/u overeenkomend met 3,0 ml/u/kg (range 1,6–4,6 ml/u/kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierexperimenten (muis, rat, konijn en hond) werden zelfs bij doses die verscheidene malen hoger waren dan de aanbevolen klinische dosis (gerelateerd aan het lichaamsgewicht), geen acute of subacute toxische effecten voor KOGENATE Bayer aangetoond.

Aangezien alle niet-humane zoogdierspecies een immuunrespons vertonen op humane (= heterologe) eiwitten, zijn er met octocog alfa geen specifieke studies gedaan naar het effect van herhaalde toediening, zoals studies naar de toxiciteit op de voortplanting, chronische toxiciteitsstudies en carcinogeniteitsstudies.

Er zijn geen studies naar de mutagene effecten van KOGENATE Bayer uitgevoerd, aangezien noch *in vitro* noch *in vivo* mutagene effecten konden worden aangetoond voor de voorganger van KOGENATE Bayer.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

glycine
natriumchloride
calciumchloride
histidine
polysorbaat 80
sucrose

Oplosmiddel

water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Alleen de bijgeleverde onderdelen (injectieflacon met poeder met Bio-Set-systeem, voorgevulde spuit met oplosmiddel en vlindernaald (= aderpunctieset)) dienen te worden gebruikt voor bereiding en injectie omdat de behandeling kan mislukken als recombinant humaan stollingsfactor VIII adsorbeert aan het inwendige oppervlak van een infusiesysteem.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Na reconstitutie dient het middel, vanuit microbiologisch oogpunt, onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Bij *in-vitro* onderzoek is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik echter aangetoond voor 24 uur bij 30 °C in PVC zakken voor continue infusie. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is voor 3 uur na reconstitutie in *in-vitro* onderzoek aangetoond.

Niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacon en de voorgevulde spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de totale houdbaarheidsperiode van 30 maanden kan het verpakte middel gedurende een beperkte periode van 12 maanden bij omgevingstemperatuur (tot 25 °C) bewaard worden. In dat geval vervalt het middel aan het einde van deze periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de productflacon, afhankelijk van welke datum het eerste komt. De nieuwe vervaldatum moet genoteerd worden op de buitenverpakking.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigheden voor gebruik, toediening of implantatie

Elke verpakking KOGENATE Bayer bevat

- een injectieflacon met poeder met Bio-Set-systeem (10 ml injectieflacon van transparant glas type 1 met latexvrije grijze halogeenbutyl-rubberen stop plus overloopnaald (= overbrengingsapparaatje) met beschermende afsluitdop (Bio-Set))
- een voorgevulde spuit met 2,5 ml (voor 250 IE, 500 IE en 1000 IE) of 5 ml (voor 2000 IE en 3000 IE) oplosmiddel (transparante glazen type 1-cilinder met latexvrije grijze broombutyl-rubberen stop)
- zuigerstaafje voor injectiespuit
- een vlindernaald (= aderpunctieset)
- twee desinfectiedoekjes voor eenmalig gebruik
- twee gaasjes
- twee pleisters

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitgebreide aanwijzingen voor bereiding en toediening staan in de bijsluiter die is meegeleverd met KOGENATE Bayer.

Het gereconstitueerde geneesmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

KOGENATE Bayer poeder dient alleen opgelost te worden met het bijgeleverde oplosmiddel in de voorgevulde spuit (2,5 ml (voor 250 IE, 500 IE en 1000 IE) of 5 ml (voor 2000 IE en 3000 IE) water voor injectie) en de geïntegreerde overloopnaald (= overbrengingsapparaatje) (Bio-Set). Voor toediening moet het product onder aseptische omstandigheden worden bereid. Indien een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, moet dit niet worden gebruikt.

Draai de injectieflacon voorzichtig rond, totdat het poeder volledig is opgelost. Na reconstitutie is de oplossing helder. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring. Gebruik KOGENATE Bayer niet als u zichtbare deeltjes of vertroebeling waarneemt.

Na bereiding wordt de oplossing teruggezogen in de injectiespuit. KOGENATE Bayer dient te worden gereconstitueerd en toegediend met de onderdelen die in elke verpakking worden meegeleverd.

Het gereconstitueerde product moet vóór toediening worden gefiltreerd om eventueel in de oplossing aanwezige deeltjes te verwijderen. Het filtreren kan worden uitgevoerd door de reconstitutie- en/of

toedieningsstappen te volgen zoals beschreven in de bijsluiter die wordt meegeleverd met KOGENATE Bayer. Het is belangrijk om de bij het product geleverde vliedernaald (= aderpunctieset) te gebruiken voor de toediening, omdat deze een in-line filter bevat.

In situaties waarin de bijgeleverde vliedernaald (= aderpunctieset) niet kan worden gebruikt (bijv. bij toediening via een perifere of centrale lijn), dient een apart filter te worden gebruikt dat compatibel is met KOGENATE Bayer. Deze compatibele filters bestaan uit een polyacryl behuizing met een geïntegreerd filterelement bestaande uit een polyamide filter met meshgrootte 5 – 20 micrometer, en met een luer-aansluiting.

De bij het product geleverde vliedernaald (= aderpunctieset) mag niet worden gebruikt om bloed af te nemen, omdat deze set een in-line filter bevat. Wanneer voorafgaand aan een infusie bloed moet worden afgenomen, moet een toedieningsset zonder filter worden gebruikt en moet KOGENATE Bayer vervolgens door een injectiefilter worden toegediend.

Als u vragen hebt over KOGENATE Bayer en compatibele aparte filters, neem dan contact op met Bayer AG.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 augustus 2000

Datum van laatste verlenging: 06 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KOGENATE Bayer 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat nominaal 250/500/1000/2000/3000 IE humane stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

Humane stollingsfactor VIII wordt geproduceerd door middel van recombinante DNA-technologie in een cellijn van niercellen van zeer jonge hamsters, die zijn voorzien van het gen voor humane factor VIII.

- Eén ml KOGENATE Bayer 250 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 100 IE (250 IE/2,5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).
- Eén ml KOGENATE Bayer 500 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 200 IE (500 IE/2,5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).
- Eén ml KOGENATE Bayer 1000 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 400 IE (1000 IE/2,5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).
- Eén ml KOGENATE Bayer 2000 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 400 IE (2000 IE/5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).
- Eén ml KOGENATE Bayer 3000 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 600 IE (3000 IE/5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

De sterkte (IE) wordt bepaald met de enkelvoudige stollingstest volgens de FDA Mega-standaard, die is gekalibreerd volgens de WHO-standaard in Internationale Eenheden (IE). De specifieke activiteit van KOGENATE Bayer is ongeveer 4000 IE/mg eiwit.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (injectieflacon-adapter).

Poeder: droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'.

Oplosmiddel: water voor injectie, een heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Dit middel bevat geen von Willebrand-factor en is daarom niet geïndiceerd bij de ziekte van Von Willebrand.

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor volwassenen, adolescenten en kinderen van alle leeftijden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie te staan.

Dosering

Het aantal toegediende eenheden factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor factor VIII-middelen. Factor VIII-activiteit in plasma wordt óf uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal humaan plasma) óf in Internationale Eenheden (gerelateerd aan de Internationale Standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

Behandeling naar behoefte (on demand)

De berekening van de benodigde dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de plasma factor VIII-activiteit verhoogt met 1,5% tot 2,5% van de normale activiteit. De benodigde dosis wordt vastgesteld met behulp van de volgende formules:

I. Benodigde aantal IE = $\text{lichaamsgewicht (kg)} \times \text{gewenste factor VIII-stijging (\% ten opzichte van normaal)} \times 0,5$

II. Verwachte stijging factor VIII-activiteit (% ten opzichte van normaal) = $\frac{2 \times \text{toegediende aantal IE}}{\text{lichaamsgewicht (kg)}}$

De dosis, frequentie en duur van de behandeling moeten individueel worden aangepast aan de behoefte van de patiënt (gewicht, ernst van de stollingsstoornis, plaats en omvang van de bloeding, de aanwezigheid van remmers en het gewenste factor VIII-niveau).

De volgende tabel geeft een leidraad voor de minimum plasmaspiegels van factor VIII. Bij de beschreven soorten bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet onder het aangegeven niveau dalen (% ten opzichte van normaal) in de corresponderende periode:

Tabel 1: Leidraad voor de dosering tijdens bloedingen en bij operaties

Ernst van de bloeding/ Type operatie	Vereiste factor VIII- spiegel (%) (IE/dl)	Doseringsfrequentie (uren)/ Duur van de behandeling (dagen)
Bloedingen		
Vroege hemartrose, bloedingen in spieren of mondholte	20 - 40	Iedere 12 tot 24 uur herhalen. Minstens één dag, totdat de bloeding voorbij is, afgaande op het verdwijnen van de pijn of het bereiken van herstel.
Middelgrote hemartrose, bloedingen in spieren of hematomen	30 - 60	Infusie iedere 12 - 24 uur herhalen gedurende drie tot vier dagen of langer totdat de pijn en de beperking zijn verdwenen.
Levensbedreigende hemorragieën (zoals intracranieële bloedingen, bloedingen in de keel of ernstige abdominale bloedingen)	60 - 100	Infusie iedere 8 tot 24 uur herhalen totdat de situatie niet meer levensbedreigend is.
Operaties		
<i>Kleine operaties</i> trekken van kiezen inbegrepen	30 - 60	Iedere 24 uur herhalen gedurende ten minste 1 dag, totdat genezing is bereikt.
<i>Grote operaties</i>	80 - 100 (pre- en post- operatief)	a) Als bolusinfusie Herhaal de infusie iedere 8 - 24 uur totdat de wond voldoende geneest; daarna de therapie nog ten minste 7 dagen voortzetten om de factor VIII-activiteit op 30-60% (IE/dl) te houden. b) Als continue infusie Verhoog de factor VIII-activiteit voorafgaand aan de operatie met een bolusinfusie en laat deze onmiddellijk volgen door een continue infusie (in IE/kg/u) afgestemd op de dagelijkse klaring door de patiënt en de gewenste factor VIII-spiegel gedurende ten minste 7 dagen.

De toe te dienen hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten altijd worden aangepast aan de klinische effectiviteit bij de individuele patiënt. Onder bepaalde omstandigheden kan een hogere dosis nodig zijn dan met de formule berekend, vooral bij de eerste dosis.

Het wordt aanbevolen om tijdens de behandeling met geëigende methoden de factor VIII-spiegels te bepalen om aan de hand daarvan de toe te dienen dosis en frequentie van de infusies te bepalen. In het bijzonder in geval van grote chirurgische ingrepen is een nauwkeurige bewaking van de substitutietherapie door middel van stollingstesten (plasma factor VIII-activiteit) onontbeerlijk. De

respons op factor VIII kan variëren van patiënt tot patiënt, waarbij verschillende halfwaardetijden en recovery-spiegels worden getoond.

Continue infusie

Voor de berekening van de initiële infusiesnelheid kan de klaring bepaald worden door vóór de operatie een vervalcurve te maken of door uit te gaan van de gemiddelde waarde voor deze populatie (3,0-3,5 ml/u/kg) en deze vervolgens aan te passen.

Infusiesnelheid (in IE/kg/u) = klaring (in ml/u/kg) × gewenste factor VIII-spiegel (in IE/ml).

Voor continue infusie is de stabiliteit klinisch en in vitro aangetoond waarbij gebruik gemaakt werd van draagbare pompjes met een PVC reservoir. KOGENATE Bayer bevat als niet-werkzaam bestanddeel een kleine hoeveelheid polysorbaat 80, waarvan bekend is dat het de extractiesnelheid van di-(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) uit polyvinylchloride (PVC) materialen verhoogt. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij toediening als continue infusie.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe van bloeding bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de gebruikelijke doses 20 tot 40 IE KOGENATE Bayer per kg lichaamsgewicht gegeven te worden met tussenpozen van 2 tot 3 dagen. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kan een kortere tussenpoos of een hogere dosis nodig zijn.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van KOGENATE Bayer zijn vastgesteld bij kinderen in alle leeftijden. Er zijn gegevens verzameld uit klinische studies bij 61 kinderen jonger dan 6 jaar en uit studies zonder interventie bij kinderen van alle leeftijden.

Patiënten met remmers

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op het ontwikkelen van remmers tegen factor VIII. Wanneer de te verwachten plasma factor VIII-activiteit niet wordt gehaald, of wanneer de bloeding niet gestopt wordt met een passende dosis, moet een test uitgevoerd worden om te bepalen of een factor VIII-remmer aanwezig is. Wanneer een remmer aanwezig is in concentraties lager dan 10 BE (Bethesda-eenheden) per ml, kan toediening van meer recombinant stollingsfactor VIII de remmer neutraliseren en kan de klinisch effectieve therapie met KOGENATE Bayer doorgaan. Maar in aanwezigheid van remmers is de vereiste dosering variabel en moet deze aangepast worden aan de hand van de klinische respons en bepaling van de plasma factor VIII-activiteit. Bij patiënten met remmertiters hoger dan 10 BE of met een te verwachten hoge respons moet het gebruik van (geactiveerd) protrombinecomplex of geactiveerd recombinant factor VII (rFVIIa) worden overwogen. Deze therapie moet worden begeleid door een arts die ervaring heeft met het behandelen van patiënten met hemofilie A.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

KOGENATE Bayer dient intraveneus geïnjecteerd te worden gedurende een periode van 2 tot 5 minuten. De toedieningssnelheid moet afgestemd worden op wat de patiënt als prettig ervaart (maximale injectiesnelheid: 2 ml/min).

Continue infusie

KOGENATE Bayer kan worden toegediend als continue infusie. De infusiesnelheid dient te worden berekend op basis van de klaring en de gewenste FVIII-spiegel.

Voorbeeld: Bij een patiënt van 75 kg met een klaring van 3 ml/u/kg, zou de initiële infusiesnelheid 3 IE/u/kg moeten zijn om een FVIII-spiegel van 100 % te bereiken. Voor berekening in ml/u moet de infusiesnelheid in IE/u/kg vermenigvuldigd worden met het lichaamsgewicht (kg)/concentratie van de oplossing (IE/ml).

Tabel 2: Voorbeeld voor de berekening van de infusiesnelheid voor continue infusie na initiële bolusinjectie

	Gewenst plasma FVIII	Infusiesnelheid IE/u/kg	Infusiesnelheid voor een patiënt van 75 kg in ml/u		
			Concentratie van FVIII-oplossing 100 IE/ml	200 IE/ml	400 IE/ml
Klaring: 3 ml/u/kg					
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Hogere infusiesnelheden kunnen gewenst zijn wanneer tijdens operaties ernstige weefschade optreedt of wanneer versnelde klaring optreedt bij grote bloedingen.

Na de eerste 24 uur van continue infusie moet de klaring elke dag opnieuw worden berekend met behulp van de vergelijking voor steady state met de gemeten FVIII-waarde en de infusiesnelheid met de volgende vergelijking:

klaring = infusiesnelheid / actuele FVIII-spiegel.

Tijdens continue infusie dienen infusiezakken iedere 24 uur te worden vervangen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Eerder waargenomen allergische reacties op muizen- of hamstereiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk met KOGENATE Bayer. Het product bevat sporen van muizen- en hamstereiwitten en menselijke eiwitten anders dan factor VIII (zie rubriek 5.1).

Als er symptomen van overgevoeligheid optreden, dienen patiënten geadviseerd te worden om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van overgevoeligheidsreacties, waaronder galbulten, nausea, gegeneraliseerde urticaria, een strak gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock dient medische standaardbehandeling voor shock te worden uitgevoerd..

Remmers

De vorming van factor VIII-neutraliserende antilichamen (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn gewoonlijk IgG-immunoglobulinen gericht tegen de stollingsactiviteit van factor VIII, die wordt gekwantificeerd in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma door gebruik te maken van de aangepaste test. Het risico van remmerontwikkeling is gecorreleerd aan de ernst van de aandoening en aan de blootstelling aan factor VIII ; dit risico is het

grootst gedurende de eerste 20 dagen van blootstelling. Zelden ontwikkelen zich remmers na de eerste 100 dagen van blootstelling.

Bij patiënten die eerder behandeld zijn gedurende meer dan 100 dagen en daarbij remmers ontwikkeld hebben, zijn, na het overstappen van het ene factor VIII-middel op een andere, gevallen van opnieuw ontwikkelen van remmers (in lage titer) waargenomen. Daarom wordt aanbevolen alle patiënten zorgvuldig te controleren op het optreden van remmers na iedere overstap naar een ander product.

De klinische relevantie van remmerontwikkeling is afhankelijk van de titer van de remmer. Bij lage remmertiters, die transiënt aanwezig zijn of consistent laag blijven, bestaat er minder risico op onvoldoende klinische respons dan bij hoge remmertiters.

In het algemeen dienen alle patiënten die behandeld worden met stollingsfactor VIII-producten nauwkeurig gecontroleerd te worden op het ontwikkelen van remmers door middel van geschikte klinische observaties en laboratoriumtesten. Als de verwachte plasmawaarden voor factor VIII-activiteit niet worden bereikt, of als de bloeding niet met de geëigende dosis onder controle kan worden gebracht, dient er te worden getest op de aanwezigheid van factor VIII-remmers. Bij patiënten met hoge concentraties remmers is behandeling met factor VIII mogelijk niet effectief en dienen andere therapeutische opties te worden overwogen. De behandeling van deze patiënten dient te worden geleid door artsen die ervaring hebben met hemofiliezorg en factor VIII-remmers.

Continue infusie

Tijdens een klinisch onderzoek naar het gebruik van continue infusie bij operaties werd heparine gebruikt om tromboflebitis op de infusieplaats te voorkomen, wat gebruikelijk is bij langdurige intraveneuze infusies.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, en is dus in essentie 'natriumvrij'.

Cardiovasculaire voorvallen

Hemofiliepatiënten met cardiovasculaire risicofactoren of ziekten kunnen hetzelfde risico hebben om cardiovasculaire voorvallen te ontwikkelen als niet-hemofiliepatiënten, wanneer de bloedstolling genormaliseerd is door behandeling met FVIII.

Verhoging van FVIII-spiegels na toediening, in het bijzonder bij bestaande cardiovasculaire risicofactoren, kan bij een patiënt minstens hetzelfde risico op het afsluiten van een bloedvat of een myocardinfarct geven als bij de populatie zonder hemofilie. Patiënten dienen daarom te worden geëvalueerd en gecontroleerd op cardiovasculaire risicofactoren.

Kathetegerelateerde complicaties

Indien een centraal-veneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico van centraal-veneuze lijn-gerelateerde complicaties waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter.

Documentatie

Het wordt sterk aanbevolen om telkens wanneer KOGENATE Bayer aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het geneesmiddel te noteren, om een koppeling te houden tussen de patiënt en de batch van het geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn zowel op volwassenen als op kinderen van toepassing.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van KOGENATE Bayer met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen dierstudies uitgevoerd met KOGENATE Bayer naar het effect op de voortplanting.

Zwangerschap en borstvoeding

Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen, is ervaring met het gebruik van KOGENATE Bayer gedurende zwangerschap en borstvoedingsperiode niet beschikbaar. Daarom dient KOGENATE Bayer bij zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode alléén te worden gebruikt als er een duidelijke indicatie voor is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

KOGENATE Bayer heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (waaronder mogelijk angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de injectieplaats, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, een strak gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepend ademhalen) zijn waargenomen met recombinant factor VIII-producten en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock). In het bijzonder reacties gerelateerd aan de huid kunnen vaak voorkomen, terwijl een verdere ontwikkeling tot ernstige anafylaxie (inclusief shock) als zeldzaam beschouwd wordt.

Ontwikkeling van neutraliserende antilichamen (remmers) kan voorkomen bij patiënten met hemofilie A die behandeld zijn met factor VIII, zoals KOGENATE Bayer. Als dergelijke remmers ontstaan, zal deze situatie zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dit soort gevallen wordt aanbevolen om contact op te nemen met een centrum gespecialiseerd op het gebied van hemofilie.

Tabel met bijwerkingen

De hieronder weergegeven tabel is in overeenstemming met de systeem/orgaanclassificatie volgens MedDRA (op het niveau van SOC's en voorkeurstermen).

De frequenties zijn geëvalueerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Frequentie van bijwerkingen

Systeem/or gaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden / niet bekend
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	FVIII remming (PUP's)*		FVIII remming (PTP's)*		
Algemene aandoeningen en toedienings plaatsstoornissen		Infusieplaatsreactie		Aan infusie gerelateerde koortsreactie (pyrexia)	
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoelighedsreacties van de huid (pruritus, urticaria en huiduitslag)		Systemische overgevoelighedsreacties (inclusief anafylactische reactie, misselijkheid, abnormale bloeddruk en duizeligheid)	
Zenuwstelselaandoeningen					Dysgeusie

* De frequentie is gebaseerd op studies met alle FVIII producten waarin patiënten met ernstige hemofilie A geïncludeerd waren. PTP's = eerder behandelde patiënten (*previously treated patients*), PUP's = niet eerder behandelde patiënten (*previously untreated patients*)

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij alle populatiegroepen, met uitzondering van de vorming van remmers.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihemorrhagica: bloedstollingsfactor VIII, ATC-code B02BD02.

Werkingsmechanisme

Het complex van factor VIII en von-willebrandfactor (vWF) bestaat uit twee moleculen (factor VIII en vWF) met verschillende fysiologische functies. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt factor VIII aan vWF in de bloedbaan van de patiënt. Geactiveerd factor VIII is een cofactor van geactiveerd factor IX, en versnelt de conversie van factor X naar geactiveerd factor X. Geactiveerd factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine en een stolsel kan worden gevormd. Hemofilie A is een geslachtsgebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling veroorzaakt door verlaagde factor VIII:C-spiegels en resulteert in ernstige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij door een ongeluk of operatie. Door de substitutietherapie wordt de factor VIII-spiegel verhoogd waardoor een tijdelijke correctie van het factortekort optreedt en correctie van de bloedingsneiging mogelijk wordt gemaakt.

Farmacodynamische effecten

Bepaling van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) is een gebruikelijke *in vitro* bepalingsmethode voor de biologische activiteit van factor VIII. De aPTT is bij alle hemofiliepatiënten verlengd. De mate en duur van normalisatie van de aPTT waargenomen na toediening van KOGENATE Bayer is vergelijkbaar met die bereikt na toediening van uit plasma bereide factor VIII.

Continue infusie

Tijdens een klinisch onderzoek met volwassen patiënten met hemofilie A die een grote operatie ondergingen, is aangetoond dat KOGENATE Bayer gebruikt kan worden voor continue infusie bij operaties (vóór, tijdens en na de operatie). In dit onderzoek werd heparine gebruikt om tromboflebitis op de infusieplaats te voorkomen, zoals gebruikelijk bij langdurige intraveneuze infusies.

Overgevoeligheid

Gedurende de studies ontwikkelde geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamtiter tegen het muizen- of hamstereiwit, dat in minieme hoeveelheden in het middel aanwezig is. Toch bestaat bij bepaalde gepredisponeerde patiënten de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen in het middel, bijvoorbeeld minieme hoeveelheden muizen- of hamstereiwit (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Inductie van immunotolerantie (ITI)

Er zijn gegevens verzameld over inductie van immunotolerantie bij patiënten met hemofilie A die remmers (antilichamen) tegen FVIII hadden ontwikkeld. Er is een retrospectieve review uitgevoerd bij 40 patiënten en 39 patiënten werden opgenomen in een prospectieve, onderzoeker-geïnitieerde klinische studie. De gegevens laten zien dat KOGENATE Bayer is gebruikt voor het induceren van immunotolerantie. Bij patiënten waarbij immunotolerantie was bereikt, konden de bloedingen weer worden voorkomen of onder controle gebracht met KOGENATE Bayer en kon de patiënt doorgaan met profylactische behandeling als onderhoudstherapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De analyse van alle gevonden *in vivo* recoveries bij eerder behandelde patiënten laat een gemiddelde toename van 2% per IE/kg lichaamsgewicht voor KOGENATE Bayer zien. Dit resultaat is ongeveer gelijk aan de gemelde waarden voor factor VIII bereid uit humaan plasma.

Distributie en eliminatie

Na toediening van KOGENATE Bayer nam de maximale factor VIII-activiteit af via een bifasisch exponentieel verloop met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 15 uur. Deze is vergelijkbaar met die van uit plasma bereide factor VIII die een gemiddelde terminale halfwaardetijd

van ongeveer 13 uur heeft. Aanvullende farmacokinetische parameters voor KOGENATE Bayer als bolusinjectie zijn de gemiddelde verblijftijd (Mean Residence Time) met een waarde van ongeveer 22 uur (MRT = 0 - 48) en een klaring van 160 ml/uur. De gemiddelde uitgangswaarde voor de klaring bij 14 volwassen patiënten die grote operaties ondergingen met continue infusie, was 188 ml/u overeenkomend met 3,0 ml/u/kg (range 1,6–4,6 ml/u/kg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierexperimenten (muis, rat, konijn en hond) werden zelfs bij doses die verscheidene malen hoger waren dan de aanbevolen klinische dosis (gerelateerd aan het lichaamsgewicht), geen acute of subacute toxische effecten voor KOGENATE Bayer aangetoond.

Aangezien alle niet-humane zoogdierspecies een immuunrespons vertonen op humane (= heterologe) eiwitten, zijn er met octocog alfa geen specifieke studies gedaan naar het effect van herhaalde toediening, zoals studies naar de toxiciteit op de voortplanting, chronische toxiciteitsstudies en carcinogeniteitsstudies.

Er zijn geen studies naar de mutagene effecten van KOGENATE Bayer uitgevoerd, aangezien noch *in vitro* noch *in vivo* mutagene effecten konden worden aangetoond voor de voorganger van KOGENATE Bayer.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

glycine
natriumchloride
calciumchloride
histidine
polysorbaat 80
sucrose

Oplosmiddel

water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Alleen de bijgeleverde onderdelen (injectieflacon met poeder, voorgevulde spuit met oplosmiddel, injectieflacon-adapter, en vlindernaald (= aderpunctieset)) dienen te worden gebruikt voor bereiding en injectie, omdat de behandeling kan mislukken als recombinant humaan stollingsfactor VIII adsorbeert aan het inwendige oppervlak van een infusiesysteem.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Na reconstitutie dient het middel, vanuit microbiologisch oogpunt, onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Bij *in-vitro* onderzoek is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik echter aangetoond voor 24 uur bij 30 °C in PVC zakken voor continue infusie.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is voor 3 uur na reconstitutie in *in-vitro* onderzoek aangetoond.

Niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacon en de voorgevulde spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de totale houdbaarheidsperiode van 30 maanden kan het verpakte middel gedurende een beperkte periode van 12 maanden bij omgevingstemperatuur (tot 25 °C) bewaard worden. In dat geval vervalt het middel aan het einde van deze periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de productflacon, afhankelijk van welke datum het eerste komt. De nieuwe vervaldatum moet genoteerd worden op de buitenverpakking.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigheden voor gebruik, toediening of implantatie

Elke verpakking KOGENATE Bayer bevat

- een injectieflacon met poeder (10 ml injectieflacon van transparant glas type 1 met latexvrije grijze halogeenbutyl-rubberen stop en aluminium zegel)
- een voorgevulde spuit met 2,5 ml (voor 250 IE, 500 IE en 1000 IE) of 5 ml (voor 2000 IE en 3000 IE) oplosmiddel (transparante glazen type 1-cilinder met latexvrije grijze broombutyl-rubberen stop)
- zuigerstaafje voor injectiespuit
- injectieflacon-adapter
- een vlindernaald (= aderpunctieset)
- twee desinfectiedoekjes voor eenmalig gebruik
- twee gaasjes
- twee pleisters

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitgebreide aanwijzingen voor bereiding en toediening staan in de bijsluiters die is meegeleverd met KOGENATE Bayer.

Het gereconstitueerde geneesmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

KOGENATE Bayer poeder dient alleen opgelost te worden met het bijgeleverde oplosmiddel in de voorgevulde spuit (2,5 ml (voor 250 IE, 500 IE en 1000 IE) of 5 ml (voor 2000 IE en 3000 IE) water voor injectie) en de injectieflacon-adapter. Voor toediening moet het product onder aseptische omstandigheden worden bereid. Indien een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, moet dit niet worden gebruikt.

Draai de injectieflacon voorzichtig rond, totdat het poeder volledig is opgelost. Na reconstitutie is de oplossing helder. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring. Gebruik KOGENATE Bayer niet als u zichtbare deeltjes of vertroebeling waarneemt.

Na bereiding wordt de oplossing teruggezogen in de injectiespuit. KOGENATE Bayer dient te worden gereconstitueerd en toegediend met de onderdelen die in elke verpakking worden meegeleverd.

Het gereconstitueerde product moet vóór toediening worden gefiltreerd om eventueel in de oplossing aanwezige deeltjes te verwijderen. Het filteren wordt uitgevoerd door gebruik te maken van de injectieflacon-adapter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 augustus 2000

Datum van laatste verlenging: 06 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Bayer Corporation (houder van de vergunning voor het in de handel brengen)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS - MET BIO-SET SYSTEEM

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KOGENATE Bayer 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

KOGENATE Bayer 250 IE bevat (250 IE / 2,5 ml) = 100 IE octocog alfa per ml na bereiding.
KOGENATE Bayer 500 IE bevat (500 IE / 2,5 ml) = 200 IE octocog alfa per ml na bereiding.
KOGENATE Bayer 1000 IE bevat (1000 IE / 2,5 ml) = 400 IE octocog alfa per ml na bereiding.
KOGENATE Bayer 2000 IE bevat (2000 IE / 5 ml) = 400 IE octocog alfa per ml na bereiding.
KOGENATE Bayer 3000 IE bevat (3000 IE / 5 ml) = 600 IE octocog alfa per ml na bereiding.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, polysorbaat 80, sucrose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Bio-set-systeem:

1 injectieflacon met Bio-Set-systeem met poeder voor oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit met 2,5 ml of 5 ml water voor injectie met apart zuigerstaafje
1 vlindernaald (= aderpunctieset)
2 desinfectiedoekjes voor eenmalig gebruik
2 gaasjes
2 pleisters

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, voor eenmalige toediening.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

EXP (einde van periode van 12 maanden indien bewaard bij kamertemperatuur):

Niet gebruiken na deze datum.

Kan binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende maximaal 12 maanden worden bewaard bij temperaturen tot 25 °C. Noteer de nieuwe vervaldatum op de bovenkant van het doosje.

Na reconstitutie moet het product binnen 3 uur worden gebruikt. Niet in de koelkast bewaren na bereiding.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon en de voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte oplossing moet worden afgevoerd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

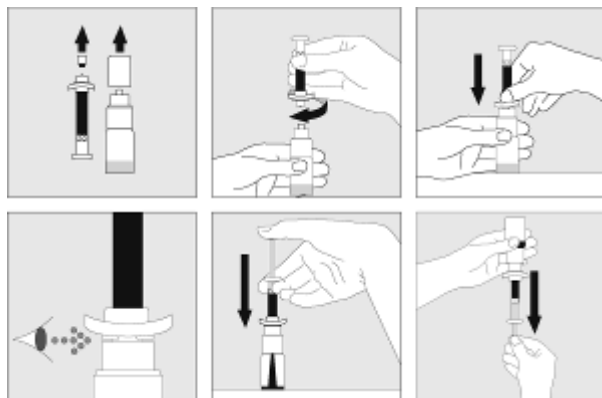
13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Lees voor het gebruik de bijsluiter.



16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS - MET INJECTIEFLACON-ADAPTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KOGENATE Bayer 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

KOGENATE Bayer 250 IE bevat (250 IE / 2,5 ml) = 100 IE octocog alfa per ml na bereiding.
KOGENATE Bayer 500 IE bevat (500 IE / 2,5 ml) = 200 IE octocog alfa per ml na bereiding.
KOGENATE Bayer 1000 IE bevat (1000 IE / 2,5 ml) = 400 IE octocog alfa per ml na bereiding.
KOGENATE Bayer 2000 IE bevat (2000 IE / 5 ml) = 400 IE octocog alfa per ml na bereiding.
KOGENATE Bayer 3000 IE bevat (3000 IE / 5 ml) = 600 IE octocog alfa per ml na bereiding.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, polysorbaat 80, sucrose.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Injectieflacon-adapter:

1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit met 2,5 ml of 5 ml water voor injectie met apart zuigerstaafje
1 injectieflacon-adapter
1 vlindernaald (= aderpunctieset)
2 desinfectiedoekjes voor eenmalig gebruik
2 gaasjes
2 pleisters

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik, voor eenmalige toediening.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

EXP (einde van periode van 12 maanden indien bewaard bij kamertemperatuur):

Niet gebruiken na deze datum.

Kan binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende maximaal 12 maanden worden bewaard bij temperaturen tot 25 °C. Noteer de nieuwe vervaldatum op de bovenkant van het doosje.

Na reconstitutie moet het product binnen 3 uur worden gebruikt. Niet in de koelkast bewaren na bereiding.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon en de voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Alle ongebruikte oplossing moet worden afgevoerd.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

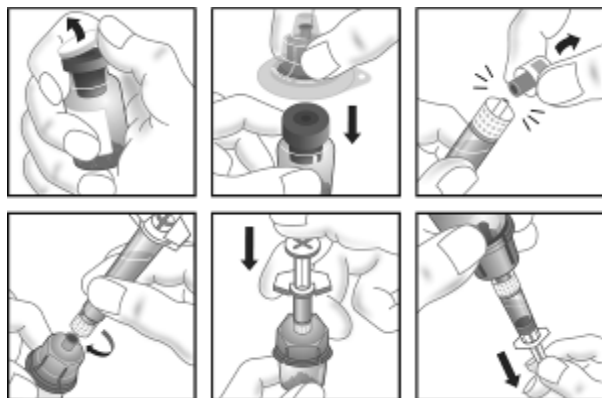
13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Lees voor het gebruik de bijsluiter.



16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON MET POEDER VOOR OPLOSSING VOOR INJECTIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)

KOGENATE Bayer 250 IE poeder voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 500 IE poeder voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 1000 IE poeder voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 2000 IE poeder voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 3000 IE poeder voor oplossing voor injectie

Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

Intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 IE (octocog alfa) (100 IE/ml na bereiding)
500 IE (octocog alfa) (200 IE/ml na bereiding)
1000 IE (octocog alfa) (400 IE/ml na bereiding)
2000 IE (octocog alfa) (400 IE/ml na bereiding)
3000 IE (octocog alfa) (600 IE/ml na bereiding)

6. OVERIGE

Bayer-Logo

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPIJT MET 2,5 ml of 5 ml WATER VOOR INJECTIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)

Water voor injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 ml [voor bereiding van de sterktes 250/500/1000 IE]
5 ml [voor bereiding van de sterktes 2000/3000 IE]

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

KOGENATE Bayer 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is KOGENATE Bayer en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is KOGENATE Bayer en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

KOGENATE Bayer bevat het actieve bestanddeel humane recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa).

KOGENATE Bayer wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van bloedingen bij volwassenen, jongeren en kinderen van alle leeftijden met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Dit middel bevat geen von Willebrand-factor en kan daarom niet gebruikt worden voor de behandeling van de ziekte van Von Willebrand.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 en aan het einde van rubriek 2.
 - U bent allergisch voor muizen- of hamstereiwitten.
- Wanneer u hier niet zeker van bent, raadpleeg dan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Wees extra voorzichtig met dit middel en neem contact op met uw arts of apotheker als:

- u beklemming op de borst ervaart, duizelig wordt, zich ziek of flauw voelt, of duizelig wordt bij het opstaan, kan het zijn dat u een zeldzame, hevige, plotselinge allergische reactie (een zogenaamde anafylactische reactie) hebt op dit middel. Wanneer dit gebeurt, **stop dan direct met de toediening van het product** en raadpleeg uw arts.
- u de bloeding niet onder controle krijgt met uw gebruikelijke dosis van dit middel. Een bekende complicatie, die kan optreden bij behandeling met alle factor VIII-producten, is de

vorming van remmers (antilichamen). Deze remmers, vooral als het er veel zijn, zorgen ervoor dat de behandeling minder goed werkt. U of uw kind zal regelmatig gecontroleerd worden op de ontwikkeling van deze remmers. Als u uw bloeding of die van uw kind niet onder controle krijgt met KOGENATE Bayer, vertel dit onmiddellijk aan uw arts.

- u eerder een factor VIII-remmer ontwikkeld heeft en overstapt naar een ander factor VIII-product, bestaat het risico dat de remmer terugkeert.
- men u heeft verteld dat u een hartziekte of risico op een hartziekte heeft.
- u een centraal-veneuze lijn nodig heeft voor de toediening van KOGENATE Bayer. U kunt risico lopen op complicaties die verband houden met een centraal-veneuze lijn, zoals plaatselijke infecties, bacteriën in het bloed (bacteriëmie) en de vorming van een bloedstolsel in het bloedvat (trombose) waarin de katheter is geplaatst.

Het kan zijn dat uw arts tests zal uitvoeren om er zeker van te zijn dat de dosis van dit middel voldoende is om adequate factor VIII-spiegels te bereiken.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Interacties met andere geneesmiddelen zijn niet bekend. Gebruikt u naast KOGENATE Bayer nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De genoemde waarschuwingen en voorzorgen zijn van toepassing op patiënten van alle leeftijden, volwassenen en kinderen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Ervaring met betrekking tot de vruchtbaarheid of het gebruik van KOGENATE Bayer gedurende de zwangerschap en borstvoedingsperiode is niet beschikbaar. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet waarschijnlijk dat KOGENATE Bayer de vruchtbaarheid aantast bij mannelijke of vrouwelijke patiënten, aangezien de werkzame stof van nature voorkomt in het lichaam.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Invloed op de rijvaardigheid of het bedienen van machines is niet waargenomen.

KOGENATE Bayer bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per injectieflacon, en wordt dus in wezen beschouwd als 'natriumvrij'.

Documentatie

Het wordt aanbevolen dat elke keer dat u KOGENATE Bayer gebruikt de naam en het partijnummer van het product worden genoteerd.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiters of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Behandeling van een bloeding

Uw arts zal de dosis van dit middel berekenen en hoe vaak u het moet gebruiken om de benodigde factor VIII-activiteit in uw bloed te verkrijgen. De arts dient de dosis en de toedieningsfrequentie altijd

aan te passen aan uw individuele behoefte. Hoeveel KOGENATE Bayer u dient te gebruiken, en hoe vaak u het dient te gebruiken, hangt af van vele factoren, zoals:

- uw gewicht
- de ernst van uw hemofilie
- waar de bloeding zich bevindt en hoe ernstig deze is
- of u remmers heeft en hoe hoog de titer van de remmers is
- het factor VIII-niveau dat nodig is.

Preventie van bloedingen

Wanneer u KOGENATE Bayer gebruikt om een bloeding te voorkómen (profylaxe), zal uw arts de hoeveelheid voor u berekenen. Gewoonlijk ligt deze tussen 20 en 40 IE octocog alfa per kg lichaamsgewicht, elke 2 of 3 dagen. In sommige gevallen, in het bijzonder bij jongere patiënten, kunnen kortere tussenpozen of hogere doses nodig zijn.

Laboratoriumtesten

Het wordt ten zeerste aanbevolen uw plasma regelmatig met speciaal daarvoor bedoelde laboratoriumtesten te controleren, om er zeker van te zijn dat adequate factor VIII-niveaus worden bereikt en gehandhaafd. Voor grote operaties moet een nauwkeurige controle van de vervangingstherapie door middel van stollingstesten worden uitgevoerd.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

KOGENATE Bayer kan worden gebruikt bij kinderen van alle leeftijden.

Als de bloeding niet onder controle is

Als het factor VIII-gehalte in uw plasma niet het verwachte niveau bereikt, of als de bloeding niet wordt gestopt na een ogenschijnlijk adequate dosis, kunt u factor VIII-remmers hebben ontwikkeld. Dit moet door een ervaren arts worden gecontroleerd.

Als u de indruk heeft dat de werking van dit middel te sterk of te zwak is, raadpleeg dan uw arts.

Patiënten met remmers

Wanneer uw arts zegt dat u remmers (neutraliserende antilichamen) tegen factor VIII heeft ontwikkeld, zal u mogelijk een grotere hoeveelheid van dit middel moeten toedienen om bloedingen te stoppen.

Wanneer deze dosis uw bloeding niet onder controle krijgt, kan uw arts overwegen om u een tweede product, factor VIIa-concentraat of (geactiveerd) protrombinecomplexconcentraat te geven.

Deze behandelingen moeten worden voorgeschreven door artsen met ervaring met de behandeling van patiënten met hemofilie A. Wanneer u hierover meer informatie wilt, bespreek dit dan met uw arts.

Verhoog nooit zelf de dosis van dit middel om een bloeding te stoppen zonder uw arts te raadplegen.

Duur van de behandeling

Uw arts zal u vertellen hoe vaak en met welke tussenpozen dit middel moet worden toegediend.

Gewoonlijk zal de behandeling met KOGENATE Bayer het hele leven nodig zijn.

Hoe wordt KOGENATE Bayer toegediend?

Dit middel dient direct in een ader te worden geïnjecteerd gedurende een periode van 2 tot 5 minuten, afhankelijk van het totale volume en wat door u als prettig wordt ervaren en dient binnen 3 uur na bereiding te worden gebruikt.

Hoe wordt KOGENATE Bayer bereid voor toediening?

Gebruik alleen de bij iedere verpakking van dit middel geleverde onderdelen (injectieflacon met poeder met Bio-Set-dop, voorgevulde spuit met oplosmiddel en vlindernaald (= aderpunctieset)). Als deze onderdelen niet kunnen worden gebruikt, neem dan contact op met uw arts. Als een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, mag u dat onderdeel niet gebruiken.

U moet het bereide product filteren voordat u het toedient, om mogelijk in de oplossing aanwezige deeltjes te verwijderen. U **filtert** door de hieronder beschreven stappen voor bereiding en/of toediening te volgen. Gebruik de meegeleverde vliedernaald (= aderpunctieset), omdat deze een ingebouwd filter bevat. Als u de meegeleverde vliedernaald (= aderpunctieset) niet kunt gebruiken, moet u een apart filter gebruiken volgens de instructies van uw verpleegkundige of arts.

Gebruik de meegeleverde vliedernaald (= aderpunctieset) niet voor het afnemen van bloed, omdat deze een ingebouwd filter bevat. Wanneer u vóór een toediening bloed moet afnemen, moet u een toedieningsset gebruiken waarin geen filter zit en vervolgens dit middel door een injectiefilter toedienen. Neem contact op met uw arts als u nog vragen heeft over dit middel en de aparte filters die hierbij kunnen worden gebruikt.

Dit middel mag **niet** gemengd worden met andere infusievloeistoffen. Gebruik geen oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten of troebel zijn. Volg de aanwijzingen van uw arts nauwkeurig op en gebruik de **gedetailleerde instructies voor reconstitutie (bereiding) en toediening die u vindt aan het einde van deze bijsluiter**.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Er zijn geen gevallen van een overdosis met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

Als u meer KOGENATE Bayer heeft gebruikt dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Dien onmiddellijk uw volgende dosis toe en ga verder met regelmatige tussenpozen zoals door uw arts is voorgeschreven.
- **Gebruik geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van KOGENATE Bayer zonder overleg met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest **ernstige** bijwerkingen zijn **overgevoeligheidsreacties** of anafylactische shock (zelden voorkomende bijwerking).

Indien er allergische of anafylactische reacties optreden, dient de injectie/infusie **onmiddellijk te worden gestopt. Raadpleeg onmiddellijk uw arts.**

Bij kinderen die niet eerder met factor VIII producten zijn behandeld, kunnen zeer vaak (meer dan 1 op de 10 patiënten) remmende antilichamen (zie rubriek 2) ontwikkelen. Maar ook bij patiënten die eerder een behandeling met factor VIII hebben ontvangen (meer dan 150 behandeldagen) is het risico aanwezig (soms, minder dan 1 op de 100 patiënten). Als dit gebeurt, dan kan het zijn dat de medicijnen van u of uw kind niet meer zo goed werken en kunt u of uw kind een aanhoudende bloeding krijgen. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Overige mogelijke bijwerkingen:

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- uitslag/jeukende huiduitslag
- lokale reacties op de plaats waar u het middel heeft geïnjecteerd (bijvoorbeeld branderig gevoel, voorbijgaande roodheid).

Zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

- overgevoeligheidsreacties waaronder een ernstige, plotselinge, allergische reactie (mogelijk met galbulten, misselijkheid, netelroos (urticaria), opzwellen van huid en slijmvliezen, waaronder opgezwollen gezicht, lippen of keel (angio-oedeem), koude rillingen, blozen, hoofdpijn, lusteloosheid (lethargie), piepend ademen of moeite met ademen, rusteloosheid, versnelde hartslag (tachycardie), tintelingen of anafylactische shock, gekenmerkt door beklemming op de borst, algemeen gevoel van onbehagen, duizeligheid, misselijkheid en enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- koorts.

Niet bekend (er kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald hoe vaak ze optreden):

- dysgeusie (vreemde smaakzin).

Wanneer u één van de volgende symptomen waarneemt gedurende de injectie/infusie:

- beklemming op de borst/algemeen gevoel van onbehagen
- duizeligheid
- geringe bloeddrukdaling (enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- misselijkheid

dan kan dit een vroege waarschuwing zijn voor overgevoeligheid en anafylactische reacties.

Wanneer allergische of anafylactische reacties plaatsvinden, dient de injectie/infusie **onmiddellijk te worden gestopt. Waarschuw a.u.b. onmiddellijk uw arts.**

Allergische reacties

Gedurende de klinische studies werden bij geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamspiegels gevormd tegen het muizen- of hamstereiwit, dat in minieme hoeveelheden in het product aanwezig is. Bij bepaalde gepredisponeerde patiënten bestaat de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen in dit geneesmiddel, bijvoorbeeld de minieme hoeveelheden muizen- of hamstereiwit.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

U mag dit verpakte geneesmiddel binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende een aaneengesloten periode van maximaal 12 maanden bij kamertemperatuur (< 25 °C) bewaren. In dat geval vervalt dit geneesmiddel aan het eind van de periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de productflacon, afhankelijk van welke datum het eerste komt. U moet de nieuwe vervaldatum op de bovenkant van het doosje noteren.

De oplossing **niet** koelen na bereiding. De klaargemaakte oplossing moet binnen 3 uur gebruikt

worden. Dit product is slechts voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** als u merkt dat er zich deeltjes of vertroebeling in de oplossing bevinden.

Spoel geneesmiddelen **niet** door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Poeder

De **werkzame** stof in dit middel is humane recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa) geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie. Elke injectieflacon KOGENATE Bayer bevat nominaal 250, 500, 1000, 2000 of 3000 IE octocog alfa.

De **andere** stoffen in dit middel zijn glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, polysorbaat 80 en sucrose (zie het einde van rubriek 2).

Oplosmiddel

Water voor injectie.

Hoe ziet KOGENATE Bayer eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

KOGENATE Bayer wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en is een droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'. De voorgevulde spuit bevat water voor injectie en dient te worden gebruikt bij de bereiding van de inhoud van de injectieflacon. Na reconstitutie is de oplossing helder. Medische hulpmiddelen voor reconstitutie en toediening worden meegeleverd bij elke verpakking van dit geneesmiddel.

Elke verpakking KOGENATE Bayer bevat een injectieflacon met Bio-Set–dop en een voorgevulde spuit met apart zuigerstaafje en ook een vlindeernaald (= aderpunctieset; voor injectie in een ader), twee desinfectiedoekjes, twee gaasjes en twee pleisters.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

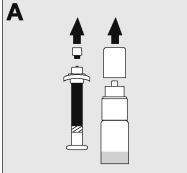
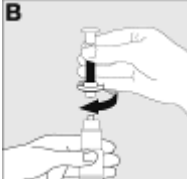
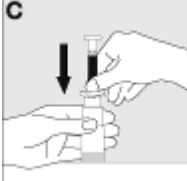
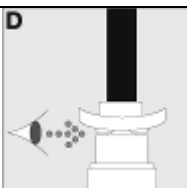
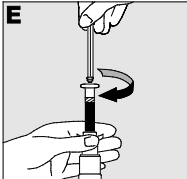
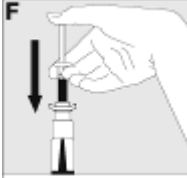

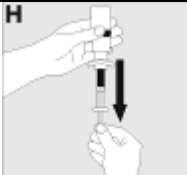
United Kingdom



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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Gedetailleerde instructies voor reconstitutie (bereiding) en toediening van KOGENATE Bayer met behulp van de injectieflacon met reconstitutedop (Bio-Set-systeem):

1.	Was uw handen goed met zeep en warm water. De oplossing moet op een schoon en droog oppervlak worden bereid.	
2.	Verwarm de ongeopende injectieflacon met poeder en de spuit met oplosmiddel in uw handen totdat ze even warm aanvoelen als uw handen. Het materiaal moet niet warmer worden dan lichaamstemperatuur (niet boven de 37 °C).	
3.	Verwijder de dop van de injectieflacon met poeder door deze voorzichtig een paar keer heen en weer te bewegen en tegelijkertijd naar boven te trekken. Verwijder de stop die vastzit aan de witte dop van de spuit (A).	
4.	Schroef de spuit voorzichtig op de injectieflacon met poeder (B).	
5.	Plaats de injectieflacon op een stevige, niet-gladde ondergrond en houd de injectieflacon met één hand goed vast. Druk dan de spuit stevig naar beneden door met duim en wijsvinger op het vingerplaatje vlakbij het uiteinde van de spuit te drukken (C) totdat het vingerplaatje tegen de bovenkant van de reconstitutedop (Bio-Set) aan zit.	
	Dit betekent dat het systeem gebruiksklaar is (D).	
6.	Bevestig het zuigerstaafje aan de spuit door het in de rubberen stop (= zuiger) te schroeven (E).	
7.	Injecteer het oplosmiddel in de injectieflacon met poeder door het zuigerstaafje van de spuit langzaam naar beneden te duwen (F).	
8.	Los het poeder op door de injectieflacon voorzichtig rond te draaien (G). Schud de injectieflacon niet! Zorg ervoor dat het poeder helemaal is opgelost voor gebruik. Controleer de oplossing vóór toediening door te kijken of er geen deeltjes in aanwezig zijn en of het niet verkleurd is. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of waarin deeltjes zichtbaar zijn.	
9.	Keer de injectieflacon/spuit om en breng de oplossing in de spuit door de zuiger er langzaam en gelijkmatig uit te trekken (H). Let erop dat de gehele inhoud uit de injectieflacon in de spuit wordt getrokken. Houd de spuit rechtop en druk de zuiger in tot alle lucht uit de spuit is verwijderd.	

<p>10. Leg de stuwband (= tourniquet) om uw arm aan. Kies de plaats van injectie, maak de huid schoon met een desinfectiedoekje en maak de injectieplaats steriel zoals uw arts heeft aanbevolen. Prik de ader aan en plak de vlindernaald (= aderpunctieset) vast met een pleister.</p>	
<p>11. Schroef de spuit los van de injectieflacon (I).</p>	
<p>12. Maak de spuit vast aan de vlindernaald (= aderpunctieset) door deze er met de klok mee op te schroeven en zorg ervoor dat er geen bloed in de spuit komt (J).</p>	
<p>13. Maak de stuwband (= tourniquet) los!</p>	
<p>14. Spuit de oplossing gedurende een periode van 2 tot 5 minuten in een ader; let daarbij op de positie van de naald. De snelheid waarmee u het middel toedient, moet zo zijn dat het voor u goed voelt, maar u mag niet sneller inspuiten dan met 2 ml per minuut.</p>	
<p>15. Indien hierna nog een dosis nodig is, verwijder dan de lege spuit door deze tegen de klok in los te draaien. Reconstitueer (bereid) de gewenste hoeveelheid product door stap 2 – 9 te herhalen, gebruik makend van een nieuwe spuit en sluit deze aan op de vlindernaald (= aderpunctieset).</p>	
<p>16. Indien geen nieuwe dosis hoeft te worden toegediend, verwijder dan de vlindernaald (= aderpunctieset) en spuit. Druk een gaasje stevig op de injectieplaats gedurende ongeveer 2 minuten, terwijl de arm gestrekt wordt gehouden. Plak de injectieplaats ten slotte af met een klein drukverband en beoordeel of een pleister nodig is.</p>	

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

KOGENATE Bayer 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
KOGENATE Bayer 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is KOGENATE Bayer en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is KOGENATE Bayer en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

KOGENATE Bayer bevat het actieve bestanddeel humane recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa).

KOGENATE Bayer wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van bloedingen bij volwassenen, jongeren en kinderen van alle leeftijden met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Dit middel bevat geen von Willebrand-factor en kan daarom niet gebruikt worden voor de behandeling van de ziekte van Von Willebrand.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 en aan het einde van rubriek 2.
 - U bent allergisch voor muizen- of hamstereiwitten.
- Wanneer u hier niet zeker van bent, raadpleeg dan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Wees extra voorzichtig met dit middel en neem contact op met uw arts of apotheker als:

- u beklemming op de borst ervaart, duizelig wordt, zich ziek of flauw voelt, of duizelig wordt bij het opstaan, kan het zijn dat u een zeldzame, hevige, plotselinge allergische reactie (een zogenaamde anafylactische reactie) hebt op dit middel. Wanneer dit gebeurt, **stop dan direct met de toediening van het product** en raadpleeg uw arts.

- u de bloeding niet onder controle krijgt met uw gebruikelijke dosis van dit middel. Een bekende complicatie, die kan optreden bij behandeling met alle factor VIII-producten, is de vorming van remmers (antilichamen). Deze remmers, vooral als het er veel zijn, zorgen ervoor dat de behandeling minder goed werkt. U of uw kind zal regelmatig gecontroleerd worden op de ontwikkeling van deze remmers. Als u uw bloeding of die van uw kind niet onder controle krijgt met KOGENATE Bayer, vertel dit onmiddellijk aan uw arts.
- u eerder een factor VIII-remmer ontwikkeld heeft en overstapt naar een ander factor VIII-product, bestaat het risico dat de remmer terugkeert.
- men u heeft verteld dat u een hartziekte of risico op een hartziekte heeft.
- u een centraal-veneuze lijn nodig heeft voor de toediening van KOGENATE Bayer. U kunt risico lopen op complicaties die verband houden met een centraal-veneuze lijn, zoals plaatselijke infecties, bacteriën in het bloed (bacteriëmie) en de vorming van een bloedstolsel in het bloedvat (trombose) waarin de katheter is geplaatst.

Het kan zijn dat uw arts tests zal uitvoeren om er zeker van te zijn dat de dosis van dit middel voldoende is om adequate factor VIII-spiegels te bereiken.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Interacties met andere geneesmiddelen zijn niet bekend. Gebruikt u naast KOGENATE Bayer nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De genoemde waarschuwingen en voorzorgen zijn van toepassing op patiënten van alle leeftijden, volwassenen en kinderen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Ervaring met betrekking tot de vruchtbaarheid of het gebruik van KOGENATE Bayer gedurende de zwangerschap en borstvoedingsperiode is niet beschikbaar. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet waarschijnlijk dat KOGENATE Bayer de vruchtbaarheid aantast bij mannelijke of vrouwelijke patiënten, aangezien de werkzame stof van nature voorkomt in het lichaam.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Invloed op de rijvaardigheid of het bedienen van machines is niet waargenomen.

KOGENATE Bayer bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per injectieflacon, en wordt dus in wezen beschouwd als 'natriumvrij'.

Documentatie

Het wordt aanbevolen dat elke keer dat u KOGENATE Bayer gebruikt de naam en het partijnummer van het product worden genoteerd.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Behandeling van een bloeding

Uw arts zal de dosis van dit middel berekenen en hoe vaak u het moet gebruiken om de benodigde factor VIII-activiteit in uw bloed te verkrijgen. De arts dient de dosis en de toedieningsfrequentie altijd aan te passen aan uw individuele behoefte. Hoeveel KOGENATE Bayer u dient te gebruiken, en hoe vaak u het dient te gebruiken, hangt af van vele factoren, zoals:

- uw gewicht
- de ernst van uw hemofilie
- waar de bloeding zich bevindt en hoe ernstig deze is
- of u remmers heeft en hoe hoog de titer van de remmers is
- het factor VIII-niveau dat nodig is.

Preventie van bloedingen

Wanneer u KOGENATE Bayer gebruikt om een bloeding te voorkómen (profylaxe), zal uw arts de hoeveelheid voor u berekenen. Gewoonlijk ligt deze tussen 20 en 40 IE octocog alfa per kg lichaamsgewicht, elke 2 of 3 dagen. In sommige gevallen, in het bijzonder bij jongere patiënten, kunnen kortere tussenpozen of hogere doses nodig zijn.

Laboratoriumtesten

Het wordt ten zeerste aanbevolen uw plasma regelmatig met speciaal daarvoor bedoelde laboratoriumtesten te controleren, om er zeker van te zijn dat adequate factor VIII-niveaus worden bereikt en gehandhaafd. Voor grote operaties moet een nauwkeurige controle van de vervangingstherapie door middel van stollingstesten worden uitgevoerd.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

KOGENATE Bayer kan worden gebruikt bij kinderen van alle leeftijden.

Als de bloeding niet onder controle is

Als het factor VIII-gehalte in uw plasma niet het verwachte niveau bereikt, of als de bloeding niet wordt gestopt na een ogenschijnlijk adequate dosis, kunt u factor VIII-remmers hebben ontwikkeld. Dit moet door een ervaren arts worden gecontroleerd.

Als u de indruk heeft dat de werking van dit middel te sterk of te zwak is, raadpleeg dan uw arts.

Patiënten met remmers

Wanneer uw arts zegt dat u remmers (neutraliserende antilichamen) tegen factor VIII heeft ontwikkeld, zal u mogelijk een grotere hoeveelheid van dit middel moeten toedienen om bloedingen te stoppen.

Wanneer deze dosis uw bloeding niet onder controle krijgt, kan uw arts overwegen om u een tweede product, factor VIIa-concentraat of (geactiveerd) protrombinecomplexconcentraat te geven.

Deze behandelingen moeten worden voorgeschreven door artsen met ervaring met de behandeling van patiënten met hemofilie A. Wanneer u hierover meer informatie wilt, bespreek dit dan met uw arts. Verhoog nooit zelf de dosis van dit middel om een bloeding te stoppen zonder uw arts te raadplegen.

Duur van de behandeling

Uw arts zal u vertellen hoe vaak en met welke tussenpozen dit middel moet worden toegediend.

Gewoonlijk zal de behandeling met KOGENATE Bayer het hele leven nodig zijn.

Hoe wordt KOGENATE Bayer toegediend?

Dit middel dient direct in een ader te worden geïnjecteerd gedurende een periode van 2 tot 5 minuten, afhankelijk van het totale volume en wat door u als prettig wordt ervaren en dient binnen 3 uur na bereiding te worden gebruikt.

Hoe wordt KOGENATE Bayer bereid voor toediening?

Gebruik alleen de bij iedere verpakking van dit middel geleverde onderdelen (injectieflacon-adapter, voorgevulde spuit met oplosmiddel en vlindernaald (= aderpunctieset)). Als deze onderdelen niet kunnen worden gebruikt, neem dan contact op met uw arts. Als een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, mag u dat onderdeel niet gebruiken.

U moet het bereide product filteren voordat u het toedient, om mogelijk in de oplossing aanwezige deeltjes te verwijderen. **U filtert door de injectieflacon-adapter te gebruiken.**

Gebruik de meegeleverde vlindernaald (= aderpunctieset) niet voor het afnemen van bloed, omdat deze een ingebouwd filter bevat.

Dit middel mag **niet** gemengd worden met andere infusievloeistoffen. Gebruik geen oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten of troebel zijn. Volg de aanwijzingen van uw arts nauwkeurig op en gebruik de **gedetailleerde instructies voor reconstitutie (bereiding) en toediening die u vindt aan het einde van deze bijsluiter.**

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Er zijn geen gevallen van een overdosis met recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

Als u meer KOGENATE Bayer heeft gebruikt dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Dien onmiddellijk uw volgende dosis toe en ga verder met regelmatige tussenpozen zoals door uw arts is voorgeschreven.
- **Gebruik geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van KOGENATE Bayer zonder overleg met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest **ernstige** bijwerkingen zijn **overgevoelheidsreacties** of anafylactische shock (zelden voorkomende bijwerking).

Indien er allergische of anafylactische reacties optreden, dient de injectie/infusie **onmiddellijk te worden gestopt. Raadpleeg onmiddellijk uw arts.**

Bij kinderen die niet eerder met factor VIII producten zijn behandeld, kunnen zeer vaak (meer dan 1 op de 10 patiënten) remmende antilichamen (zie rubriek 2) ontwikkelen. Maar ook bij patiënten die eerder een behandeling met factor VIII hebben ontvangen (meer dan 150 behandeldagen) is het risico aanwezig (soms, minder dan 1 op de 100 patiënten). Als dit gebeurt, dan kan het zijn dat de medicijnen van u of uw kind niet meer zo goed werken en kunt u of uw kind een aanhoudende bloeding krijgen. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Overige mogelijke bijwerkingen:

Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- uitslag/jekende huiduitslag
- lokale reacties op de plaats waar u het middel heeft geïnjecteerd (bijvoorbeeld branderig gevoel, voorbijgaande roodheid).

Zelden (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers):

- overgevoeligheidsreacties waaronder een ernstige, plotselinge, allergische reactie (mogelijk met galbulten, misselijkheid, netelroos (urticaria), opzwellen van huid en slijmvliezen, waaronder opgezwollen gezicht, lippen of keel (angio-oedeem), koude rillingen, blozen, hoofdpijn, lusteloosheid (lethargie), piepend ademen of moeite met ademen, rusteloosheid, versnelde hartslag (tachycardie), tintelingen of anafylactische shock, gekenmerkt door beklemming op de borst, algemeen gevoel van onbehagen, duizeligheid, misselijkheid en enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- koorts.

Niet bekend (er kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald hoe vaak ze optreden):

- dysgeusie (vreemde smaakzin).

Wanneer u één van de volgende symptomen waarneemt gedurende de injectie/infusie:

- beklemming op de borst/algemeen gevoel van onbehagen
- duizeligheid
- geringe bloeddrukdaling (enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- misselijkheid

dan kan dit een vroege waarschuwing zijn voor overgevoeligheid en anafylactische reacties.

Wanneer allergische of anafylactische reacties plaatsvinden, dient de injectie/infusie **onmiddellijk te worden gestopt. Waarschuw a.u.b. onmiddellijk uw arts.**

Allergische reacties

Gedurende de klinische studies werden bij geen enkele patiënt klinisch relevante antilichaamspiegels gevormd tegen het muizen- of hamstereiwit, dat in minieme hoeveelheden in het product aanwezig is. Bij bepaalde gepredisponeerde patiënten bestaat de mogelijkheid van allergische reacties op bestanddelen in dit geneesmiddel, bijvoorbeeld de minieme hoeveelheden muizen- of hamstereiwit.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

U mag dit verpakte geneesmiddel binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende een aaneengesloten periode van maximaal 12 maanden bij kamertemperatuur (< 25 °C) bewaren. In dat geval vervalt dit geneesmiddel aan het eind van de periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de productflacon, afhankelijk van welke datum het eerste komt. U moet de nieuwe vervaldatum op de bovenkant van het doosje noteren.

De oplossing **niet** koelen na bereiding. De klaargemaakte oplossing moet binnen 3 uur gebruikt worden. Dit product is slechts voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** als u merkt dat er zich deeltjes of vertroebeling in de oplossing bevinden.

Spoel geneesmiddelen **niet** door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Poeder

De **werkzame** stof in dit middel is humane recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa) geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-technologie. Elke injectieflacon KOGENATE Bayer bevat nominaal 250, 500, 1000, 2000 of 3000 IE octocog alfa.

De **andere** stoffen in dit middel zijn glycine, natriumchloride, calciumchloride, histidine, polysorbaat 80 en sucrose (zie het einde van rubriek 2).

Oplosmiddel

Water voor injectie.

Hoe ziet KOGENATE Bayer eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

KOGENATE Bayer wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en is een droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'. De voorgevulde spuit bevat water voor injectie en dient te worden gebruikt bij de bereiding van de inhoud van de injectieflacon. Na reconstitutie is de oplossing helder. Medische hulpmiddelen voor reconstitutie en toediening worden meegeleverd bij elke verpakking van dit geneesmiddel.

Elke verpakking KOGENATE Bayer bevat een injectieflacon en een voorgevulde spuit met apart zuigerstaafje en ook een injectieflacon-adapter, een vlindernaald (= aderpunctieset; voor injectie in een ader), twee desinfectiedoekjes, twee gaasjes en twee pleisters.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

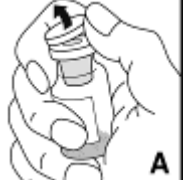
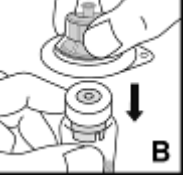


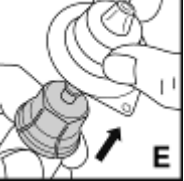
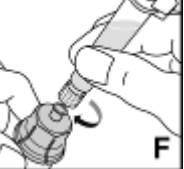
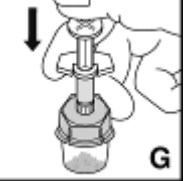
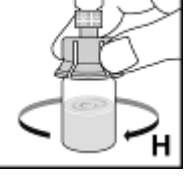
United Kingdom

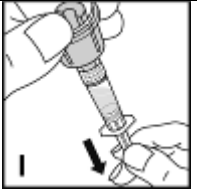
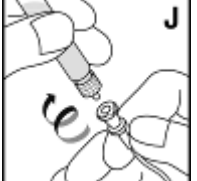
Bayer plc
Tel: +44-(0)118 206 3000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Gedetailleerde instructies voor reconstitutie (bereiding) en toediening van KOGENATE Bayer met behulp van de injectieflacon met injectieflacon-adapter:

1.	Was uw handen goed met zeep en warm water.	
2.	Verwarm zowel een ongeopende injectieflacon als een spuit in uw handen tot een prettig aanvoelende temperatuur (niet boven de 37 °C).	
3.	Verwijder de beschermende dop van de injectieflacon (A) en veeg de rubberen stop op de injectieflacon met een desinfectiedoekje af en laat deze voor gebruik drogen aan de lucht.	
4.	Plaats de injectieflacon met poeder op een stevige, niet-gladde ondergrond. Trek de papieren afdekking van de plastic verpakking van de injectieflacon-adapter. Neem de adapter niet uit de plastic verpakking. Pak de adapter bij de plastic verpakking vast, plaats de adapter over de injectieflacon met poeder en druk hem stevig omlaag (B). De adapter klikt vast op de dop van de injectieflacon. Verwijder op dit moment nog niet de plastic verpakking van de adapter.	
5.	Houd de voorgevulde spuit met water voor injecties rechtop, pak het zuigerstaafje vast zoals in de afbeelding wordt getoond en bevestig het staafje door het stevig rechtsom in de schroefdraad van de stop te draaien (C).	
6.	Houd de spuit aan de cilinder vast en verwijder met een klik de dop van de punt van de spuit (D). Zorg dat de punt van de spuit niet met uw hand of iets anders in aanraking komt. Leg de spuit opzij voor later gebruik.	
7.	Verwijder nu de plastic verpakking van de adapter en gooi de verpakking weg (E).	
8.	Bevestig de voorgevulde spuit in de schroefdraad van de injectieflacon-adapter door hem rechtsom te draaien (F).	
9.	Injecteer het oplosmiddel door het zuigerstaafje langzaam naar beneden te duwen (G).	
10.	Draai de injectieflacon voorzichtig rond totdat al het poeder is opgelost (H). Schud de injectieflacon niet. Zorg ervoor dat het poeder helemaal is opgelost. Controleer de oplossing vóór toediening door te kijken of er geen deeltjes in aanwezig zijn en of het niet verkleurd is. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of waarin deeltjes zichtbaar zijn.	

<p>11. Houd de injectieflacon aan het uiteinde boven de injectieflacon-adapter en aan de spuit vast (I). Vul de spuit door de zuiger langzaam en gelijkmatig uit te trekken. Let erop dat de gehele inhoud uit de injectieflacon in de spuit wordt getrokken. Houd de spuit rechtop en druk de zuiger in tot alle lucht uit de spuit is verwijderd.</p>	
<p>12. Leg de stuwband (= tourniquet) om uw arm aan.</p>	
<p>13. Kies de plaats van injectie, maak de huid schoon met een desinfectiedoekje en maak de injectieplaats steriel zoals uw arts heeft aanbevolen.</p>	
<p>14. Prik de ader aan en plak de vlindernaald (= aderpunctieset) vast met een pleister.</p>	
<p>15. Houd de injectieflacon-adapter op zijn plaats en maak de spuit los van de injectieflacon-adapter (de adapter moet aan de injectieflacon bevestigd blijven). Maak de spuit vast aan de vlindernaald (= aderpunctieset) en zorg ervoor dat er geen bloed in de spuit komt (J).</p>	
<p>16. Maak de stuwband (= tourniquet) los.</p>	
<p>17. Spuit de oplossing gedurende een periode van 2 tot 5 minuten in een ader; let daarbij op de positie van de naald. De snelheid waarmee u het middel toedient, moet zo zijn dat het voor u goed voelt, maar u mag niet sneller inspuiten dan met 2 ml per minuut.</p>	
<p>18. Indien hierna nog een dosis moet worden toegediend, gebruik dan een nieuwe spuit met product dat zoals hierboven is beschreven, is opgelost.</p>	
<p>19. Indien geen nieuwe dosis hoeft te worden toegediend, verwijder dan de vlindernaald (= aderpunctieset) en spuit. Druk een gaasje stevig op de injectieplaats gedurende ongeveer 2 minuten, terwijl de arm gestrekt wordt gehouden. Plak de injectieplaats ten slotte af met een klein drukverband en beoordeel of een pleister nodig is.</p>	

BIJLAGE IV

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

De behandeling van congenitale hemofilie is momenteel gebaseerd op profylactische of on-demand (naar behoefte) substitutietherapie met stollingsfactor VIII (FVIII). De FVIII-substitutietherapie kan globaal worden ingedeeld in twee brede productklassen: van plasma afgeleide (pdFVIII) en recombinante (rFVIII) FVIII. Een breed scala aan individuele pdFVIII- en rFVIII-middelen is goedgekeurd voor gebruik in de Europese Unie.

Een belangrijke complicatie van FVIII-therapie is de vorming van IgG-allo-antilichamen (remmers) die de FVIII-activiteit neutraliseren, met als gevolg dat bloedingen minder goed onder controle te krijgen zijn. Patiënten die remmers hebben ontwikkeld moeten een zorgvuldige individuele behandeling krijgen en zij kunnen resistent tegen de behandeling zijn.

Zowel de behandeling met pdFVIII als met rFVIII kan leiden tot de vorming van remmers (getest met de Bethesda-test volgens de Nijmegen-methode en gedefinieerd als $\geq 0,6$ Bethesda-eenheden (BE) voor een remmer "in een lage titer" en > 5 BE voor een remmer "in een hoge titer").

De vorming van remmers bij patiënten met hemofilie A die FVIII-middelen krijgen toegediend treedt het vaakst op bij niet eerder behandelde patiënten (PUP's) of minimaal behandelde patiënten (MTP's) die zich nog bevinden in de eerste 50 blootstellingsdagen van de behandeling. De kans dat remmers worden gevormd is geringer bij eerder behandelde patiënten (PTP's).

De bekende risicofactoren voor de vorming van remmers kunnen worden ingedeeld in patiënt- en behandelingsgerelateerde factoren:

- Patiëntgerelateerde risicofactoren zijn onder andere het type F8-genmutatie, de ernst van de hemofilie, etniciteit, familiale voorgeschiedenis van de vorming van remmers en mogelijk HLA-DR-constitutie (humaan leukocytenantigeen - D-antigeen-gerelateerde constitutie).
- Behandelingsgerelateerde factoren zijn onder andere de intensiteit van de blootstelling, het aantal blootstellingsdagen, het feit dat on-demand (naar behoefte) behandeling een groter risico vormt dan profylaxe, vooral in de context van gevaarsignalen zoals trauma of chirurgische ingreep, en het feit dat een eerste behandeling op jonge leeftijd een hoger risico vormt.

Of er significante verschillen zijn in het risico op de vorming van remmers tussen de verschillende typen FVIII-substitutiemiddelen blijft onzeker. Verschillen tussen middelen in iedere FVIII-klasse en diensgevolge differentiële risico's tussen individuele middelen, zijn biologisch plausibel. De pdFVIII-klasse bestaat uit middelen met of zonder von Willebrand-factor (vWF) en de middelen met vWF bevatten uiteenlopende concentraties vWF. Uit sommige experimentele onderzoeken komt naar voren dat vWF mogelijk een rol speelt bij de bescherming van FVIII-epitopen tegen herkenning door de antigeen-presenterende cellen en zo de immunogeniciteit vermindert, hoewel dit nog steeds theoretisch is. VWF is niet aanwezig in rFVIII, maar er is significante heterogeniteit binnen de rFVIII-klasse, onder andere door het gebruik van verschillende productieprocessen, waarbij de afgelopen 20 jaar een breed scala aan middelen van verschillende fabrikanten werd geproduceerd. Deze verschillende productieprocessen (waaronder de verschillende cellijnen die worden gebruikt om de rFVIII-middelen te creëren) kunnen in theorie tot differentiële immunogeniciteit leiden.

In mei 2016 werd een open-label, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar de vorming van remmers bij gebruik van de twee klassen (pdFVIII-middelen ten opzichte van rFVIII-middelen) gepubliceerd in het *New England Journal of Medicine*¹. Dit onderzoek, aangeduid als het SIPPET-onderzoek ("Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers", onderzoek naar remmers bij aan plasmaproducten blootgestelde peuters), werd uitgevoerd om het relatieve risico op

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

remmers te beoordelen bij patiënten die met pdFVIII werden behandeld ten opzichte van patiënten die met rFVIII werden behandeld. Uit het onderzoek bleek dat bij patiënten die met rFVIII-middelen werden behandeld de vorming van alle remmers 87% hoger was dan bij patiënten die werden behandeld met pdFVIII (met vWF) (hazard ratio 1,87; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 1,17-2,96).

Het Paul-Ehrlich-Institut in Duitsland zette op 6 juli 2016 naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en verzocht de PRAC de potentiële gevolgen van de resultaten van het SIPPET-onderzoek voor de vergunningen voor het in de handel brengen van relevante FVIII-middelen te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of deze moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken en of er risicobeperkende maatregelen dienen te worden toegepast. De verwijzing is gericht op het risico van de vorming van remmers bij PUP's.

Naar aanleiding van de recente publicatie over het SIPPET-onderzoek werd de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen verzocht het potentiële effect van de resultaten van dit onderzoek en andere relevante veiligheidsgegevens over de vorming van remmers bij PUP's op de handelsvergunning van hun FVIII-middel te beoordelen met inbegrip van een beoordeling van de risicobeperkende maatregelen.

De hoofdauteurs van het SIPPET-onderzoek werden ook gevraagd om vragen te beantwoorden over de onderzoeksmethoden en -resultaten en hun conclusies te presenteren tijdens de plenaire bijeenkomst van de PRAC in februari 2017. Bij het vaststellen van de conclusie nam de PRAC ook de informatie in aanmerking die de hoofdauteurs van het SIPPET-onderzoek gedurende de verwijzing hadden ingediend.

Klinische discussie

Gepubliceerde observationele onderzoeken

De antwoorden van de vergunninghouders hadden betrekking op een reeks gepubliceerde observationele onderzoeken (o.a. CANAL, RODIN, FranceCoag en UKHCDO) die erop gericht waren differentiële risico's op de vorming van remmers tussen de pdFVIII-klasse en de rFVIII-klasse te beoordelen alsook het differentiële risico op de vorming van remmers tussen middelen binnen de rFVIII-klasse te beoordelen.

Deze onderzoeken leverden verschillende resultaten op en hebben te kampen met de beperkingen van observationele onderzoeken en met name met mogelijke selectiebias. Het risico op de vorming van remmers is multifactorieel (afgezien van vermoedelijke productspecifieke risico's) en het lukte bij dergelijke onderzoeken niet altijd om informatie over relevante co-variabelen te verzamelen en de analyses dienovereenkomstig aan te passen; resterende interfererende factoren vormen een onvermijdelijke significante onzekerheid. Verder hebben er in de loop van de tijd veranderingen plaatsgevonden in het productieproces van individuele middelen en in behandelingsregimes tussen centra. "Like-for-like"-vergelijkingen tussen middelen zijn daarom niet altijd mogelijk. Deze factoren bemoeilijken de controle van dergelijke onderzoeken en de interpretatie van de resultaten.

In het CANAL-onderzoek² werd geen bewijs gevonden voor een klasseverschil, ook niet voor pdFVIII-middelen met aanzienlijke hoeveelheden von Willebrand-factor; voor 'klinisch relevante' remmers was de gecorrigeerde hazard ratio 0,7 (95% BI 0,4-1,1) en voor remmers in een hoge titer (≥ 5 BE) 0,8 (95% BI 0,4-1,3).

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

In het RODIN/Pednet-onderzoek³ werd ook geen bewijs gevonden voor een klasseverschil in het risico op remmers tussen alle pdFVIII-middelen ten opzichte van alle rFVIII-middelen; voor 'klinisch relevante' remmers was de gecorrigeerde hazard ratio 0,96 (95% BI 0,62-1,49) en voor remmers in een hoge titer (≥ 5 BE/ml) 0,95 (95% BI 0,56-1,61). In het onderzoek werd echter wel bewijs gevonden voor een verhoogd risico op remmers (alle remmers en remmers in hoge titer) voor tweede-generatie rFVIII-octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) ten opzichte van derde-generatie rFVIII-octocog alfa (dat uitsluitend gebaseerd was op gegevens voor Advate).

Net als in RODIN/Pednet werd in het UKHCDO-onderzoek een significant verhoogd risico op remmers (alle en in hoge titer) gevonden voor Kogenate FS/Helixate NexGen (tweede-generatie rFVIII) ten opzichte van Advate (derde-generatie rFVIII). Hoewel dit niet-significant werd toen Britse patiënten die ook bij het RODIN/Pednet-onderzoek betrokken waren, werden uitgesloten. Er was ook bewijs voor een verhoogd risico bij Refacto AF (een andere derde-generatie rFVIII) ten opzichte van Advate, maar alleen voor de vorming van alle remmers. Net als in het UKHCDO-onderzoek werd in het FranceCoag-onderzoek geen statistisch significant verhoogd risico gevonden voor rFVIII-middelen ten opzichte van Advate wanneer Franse patiënten die ook bij het RODIN/Pednet-onderzoek betrokken waren, werden uitgesloten.

Voorafgaand aan de huidige verwijzing werd opgemerkt dat de PRAC de gevolgen van de onderzoeken RODIN/Pednet, UKHCDO en FranceCoag voor de EU-handelsvergunningen voor FVIII-middelen al in aanmerking had genomen. In 2013 had de PRAC geconcludeerd dat de resultaten van RODIN/Pednet niet robuust genoeg waren om de conclusie te ondersteunen dat Kogenate FS/Helixate NexGen ten opzichte van andere middelen was geassocieerd met een verhoogd risico op de vorming van factor VIII-remmers. In 2016 had de PRAC de resultaten van een meta-analyse van alle drie de onderzoeken (RODIN/Pednet, UKHCDO en FranceCoag) beoordeeld en opnieuw geconcludeerd dat het momenteel beschikbare bewijs niet bevestigt dat Kogenate Bayer/Helixate NexGen geassocieerd wordt met een verhoogd risico op factor VIII-remmers ten opzichte van andere recombinante factor VIII-middelen bij PUP's.

Door de vergunninghouders gesponsorde onderzoeken

De vergunninghouders overlegden een analyse van de vorming van remmers in lage en hoge titer bij PUP's met ernstige hemofilie A (FVIII <1%) van alle klinische studies en observationele onderzoeken die met hun producten zijn uitgevoerd, in combinatie met een kritische discussie over de beperkingen van deze onderzoeken.

De gegevens waren afkomstig van een breed scala aan heterogene onderzoeken van diverse middelen en verspreid over de tijd. Veel van deze onderzoeken waren kleinschalig en niet specifiek opgezet om het risico op remmers te beoordelen bij PUP's met ernstige hemofilie A. De onderzoeken waren voor het merendeel eenarmig en bieden geen gegevens voor de uitvoering van een vergelijkende analyse (noch tussen de pdFVIII- en rFVIII-klassen, noch binnen de rFVIII-klasse). De algemene schattingen van de incidentie van remmers uit deze onderzoeken voor individuele middelen komen echter grotendeels overeen met de resultaten van grote observationele onderzoeken.

Van de grotere en relevantere onderzoeken voor pdFVIII-middelen varieerde de waargenomen incidentie van remmers (vaak zonder dat werd aangegeven of sprake was van een hoge of lage titer) van 3,5 tot 33%, waarbij een incidentie van 10-25% het meest voorkwam. In veel gevallen werd echter weinig informatie verstrekt over de methoden, patiëntenpopulaties en de aard van de remmers om de informatie te kunnen beoordelen in de context van recentere gepubliceerde gegevens. Voor de meeste rFVIII-middelen is nieuwere en relevantere informatie van klinische studies bij PUP's beschikbaar. De incidentie van remmers in deze onderzoeken varieert van 15 tot

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>

38% voor alle remmers en van 9 tot 22,6% voor remmers in een hoge titer; d.w.z. binnen het bereik van 'zeer vaak'.

De PRAC beoordeelde ook door de vergunninghouders ingediende tussentijdse resultaten afkomstig van lopende onderzoeken van CSL (CRD019_5001) en Bayer (Leopold KIDS, 13400, deel B.).

Verder onderzocht de PRAC klinische studies en de wetenschappelijke literatuur voor *de novo*-remmers bij PTP's. Uit de analyse bleek dat de frequentie van de vorming van remmers veel lager is bij PTP's dan bij PUP's. De beschikbare gegevens wezen uit dat in veel onderzoeken, waaronder het EUHASS-register (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), de frequentie kon worden geclassificeerd als "soms".

Het SIPPET-onderzoek

Het SIPPET-onderzoek was een open-label, gerandomiseerde, multicentrische, multinationale studie waarin de incidentie van neutraliserende allo-antilichamen werd onderzocht bij patiënten met ernstige congenitale hemofilie A (plasmaconcentratie FVIII <1%) bij gebruik van pdFVIII- of rFVIII-concentraten. Er waren geschikte patiënten (<6 jaar, mannelijk, ernstige hemofilie A, geen eerdere behandeling met FVIII-concentraten of slechts minimale behandeling met bloedbestanddelen) van 42 centra bij het onderzoek betrokken. De in het onderzoek beoordeelde primaire en secundaire uitkomsten waren respectievelijk de incidentie van alle remmers ($\geq 0,4$ BE/ml) en de incidentie van remmers in een hoge titer (≥ 5 BE/ml).

Bij 76 patiënten werden remmers gevormd; 50 van hen hadden remmers in een hoge titer (≥ 5 BE). Er werden remmers gevormd bij 29 van de 125 patiënten die met pdFVIII werden behandeld (20 patiënten hadden remmers in een hoge titer) en bij 47 van de 126 patiënten die met rFVIII werden behandeld (30 patiënten hadden remmers in een hoge titer). De cumulatieve incidentie van alle remmers was 26,8% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 18,4-35,2) bij pdFVIII en 44,5% (95% BI, 34,7-54,3) bij rFVIII; de cumulatieve incidentie van remmers in een hoge titer was respectievelijk 18,6% (95% BI, 11,2-26,0) en 28,4% (95% BI, 19,6-37,2). In Cox-regressiemodellen voor het primaire eindpunt van alle remmers werd rFVIII geassocieerd met een 87% hogere incidentie dan pdFVIII (hazard ratio 1,87; 95% BI, 1,17-2,96). Dit verband werd in multivariabele analyses consistent waargenomen. De hazard ratio voor remmers in een hoge titer was 1,69 (95% BI, 0,96-2,98).

Bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen

De PRAC nam de tijdens een bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen geuite standpunten in overweging. De groep van deskundigen was van mening dat de relevante beschikbare gegevensbronnen in overweging waren genomen. De groep van deskundigen stelde dat er verdere gegevens nodig zijn om vast te stellen of er sprake is van klinisch relevante verschillen in de frequentie van de vorming van remmers tussen verschillende factor VIII-middelen en dat dergelijke gegevens voor individuele middelen in principe gescheiden moeten worden verzameld, aangezien de mate van immunogeniciteit moeilijk te generaliseren is voor de gecombineerde productklassen (d.w.z. de recombinante klasse ten opzichte van de van plasma afgeleide klasse).

De deskundigen waren het er ook over eens dat de mate van immunogeniciteit van verschillende middelen over het geheel genomen op afdoende wijze was beschreven met de door de PRAC

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

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

voorgestelde wijzigingen in de SmPC waarin de klinische relevantie van de vorming van remmers (vooral remmers in een lage titer ten opzichte van remmers in een hoge titer) alsook de frequentie 'zeer vaak' bij PUP's en 'soms' bij PTP's werd benadrukt. De deskundigen stelden ook voor onderzoeken uit te voeren om de immunogene eigenschappen van de factor VIII-middelen verder te kunnen karakteriseren (bijv. mechanistische, observationele onderzoeken).

Discussie

De PRAC was van mening dat in het SIPPET-onderzoek, dat een prospectieve gerandomiseerde studie was, veel van de beperkingen werden vermeden in de opzet van de observationele en op registergegevens gebaseerde onderzoeken die tot nu toe waren uitgevoerd om het risico op de vorming van remmers bij PUP's te beoordelen. De PRAC is echter van mening dat er onzekerheid bestaat over de bevindingen van het SIPPET-onderzoek waardoor het onmogelijk is te concluderen dat er een hoger risico op de vorming van remmers bestaat bij PUP's die met de in deze klinische studie onderzochte rFVIII-middelen worden behandeld dan bij PUP's die met de onderzochte pdFVIII-middelen worden behandeld, zoals hieronder uiteengezet:

- De SIPPET-analyse laat geen ruimte voor productspecifieke conclusies aangezien de analyse betrekking heeft op slechts een klein aantal specifieke FVIII-middelen. Het onderzoek was niet opgezet om voldoende productspecifieke gegevens te genereren en was daar ook niet gedegen genoeg voor; er konden derhalve geen conclusies worden getrokken over het risico op de vorming van remmers voor individuele middelen. Zo kregen slechts 13 patiënten (10% van de FVIII-arm) een rFVIII-middel van de derde generatie. Ondanks het ontbreken van robuust bewijs ter ondersteuning van differentiële risico's tussen rFVIII-middelen kunnen differentiële risico's niet worden uitgesloten, aangezien het een heterogene productklasse betreft met verschillen in samenstelling en formuleringen. Er is derhalve een grote mate van onzekerheid rond de extrapolatie van de bevindingen van SIPPET naar de hele rFVIII-klasse, vooral voor recenter goedgekeurde rFVIII-middelen die niet in het SIPPET-onderzoek waren opgenomen.
- Het SIPPET-onderzoek heeft methodologische beperkingen, met name onzekerheid rond de vraag of het randomisatieproces (blok grootte 2) heeft geleid tot een selectiebias in het onderzoek.
- Er was ook sprake van afwijkingen van het definitieve protocol en het statistische analyseplan. Statistische bedenkingen zijn onder andere dat er geen vooraf gespecificeerde primaire analyse was gepubliceerd en dat het onderzoek voortijdig werd stopgezet na de publicatie van het RODIN-onderzoek waarin wordt aangegeven dat Kogenate FS in verband zou kunnen worden gebracht met een verhoogd risico op de vorming van remmers. Dit was weliswaar niet te voorkomen geweest, maar vroegtijdige beëindiging van een open-label onderzoek kan leiden tot bias door de onderzoeker en inflatie van de waarschijnlijkheid dat een effect wordt opgespoord dat niet aanwezig is.
- Behandelingsregimes in de EU zijn anders dan die in het SIPPET-onderzoek. Er worden derhalve vraagtekens geplaatst bij de relevantie voor de klinische praktijk in de EU (en dus voor de middelen die aan deze procedure werden onderworpen). Het is onzeker of de bevindingen van SIPPET kunnen worden geëxtrapolerd naar het risico op remmers bij PUP's in de huidige klinische praktijk in de EU aangezien behandelmodaliteit en -intensiteit in eerdere onderzoeken werden genoemd als risicofactoren voor de vorming van remmers. Van belang is dat gemodificeerde profylaxe (zoals gedefinieerd in het SIPPET-onderzoek) als goedgekeurde dosering niet in de SmPC's van de EU-lidstaten is opgenomen en dat het effect van de schijnbare disbalans in de niet-gespecificeerde andere combinaties van behandelmodaliteit op de bevindingen van SIPPET onduidelijk is. Het blijft derhalve onduidelijk of hetzelfde differentiële risico op de vorming van remmers dat in het SIPPET-onderzoek werd waargenomen ook zou blijken op te treden bij patiëntenpopulaties die een

standaardbehandeling krijgen in andere landen waar de behandelingsmodaliteit (d.w.z. primaire profylaxe) anders is dan die in het onderzoek. De aanvullende toelichtingen van de auteurs van het SIPPET-onderzoek nemen deze onzekerheid niet helemaal weg.

Na beoordeling van de bovengenoemde resultaten van SIPPET, de gepubliceerde literatuur en alle door de vergunninghouders ingediende informatie, alsook de tijdens de bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen geuite standpunten, concludeerde de PRAC als volgt:

- De vorming van remmers is een vastgesteld risico voor zowel pdFVIII-middelen als rFVIII-middelen. Tijdens de klinische onderzoeken werd voor sommige individuele middelen een beperkt aantal gevallen van remmervorming vastgesteld, maar dit waren vooral kleine onderzoeken met methodologische beperkingen of onderzoeken die niet adequaat waren opgezet om dit risico te beoordelen.
- De FVIII-middelen zijn heterogeen en de plausibiliteit van verschillende frequenties van remmervorming tussen individuele middelen kan niet worden uitgesloten.
- In individuele onderzoeken werden voor verschillende middelen diverse gevallen van remmervorming vastgesteld, maar de directe vergelijkbaarheid van onderzoeksresultaten op basis van uiteenlopende onderzoeksmethoden en patiëntenpopulaties verspreid over de tijd is twijfelachtig.
- Het SIPPET-onderzoek was niet opgezet om het risico op de vorming van remmers voor individuele middelen te beoordelen en in het onderzoek was een beperkt aantal FVIII-middelen opgenomen. Vanwege de heterogeniteit van de middelen bestaat er grote onzekerheid over de extrapolatie van de bevindingen van onderzoeken waarin alleen klasse-effecten naar individuele middelen werden beoordeeld, met name naar middelen (waaronder recenter goedgekeurde middelen) die niet in dergelijke onderzoeken waren opgenomen.
- Ten slotte merkte de PRAC op dat de meeste onderzoeken waarin een differentieel risico op de vorming van remmers tussen klassen FVIII-middelen wordt beoordeeld, tot op heden te kampen hebben met diverse potentiële methodologische beperkingen, en was de PRAC op basis van de beschikbare gegevens van mening dat er geen duidelijk en consistent bewijs is dat wijst op verschillen in het relatieve risico tussen klassen FVIII-middelen. Met name de bevindingen van het SIPPET-onderzoek en die van de individuele klinische studies en observationele onderzoeken die in de antwoorden van de vergunninghouders waren opgenomen, zijn niet voldoende om consistente statistisch en klinisch belangrijke verschillen in het risico op remmers tussen de productklassen rFVIII en pdFVIII te kunnen bevestigen.

Gezien het bovenstaande adviseerde de PRAC de volgende aanpassingen in rubriek 4.4, 4.8 en 5.1 van de SmPC en in rubrieken 2 en 4 van de bijsluiters voor de FVIII-middelen geïndiceerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie):

- In rubriek 4.4 van de SmPC moet een waarschuwing worden opgenomen over het klinische belang van controle van patiënten op de vorming van FVIII-remmers (met name een waarschuwing over de klinische gevolgen van remmers in een lage titer ten opzichte van die in een hoge titer).
- Met betrekking tot rubriek 4.8 en 5.1 van de SmPC merkte de PRAC op dat voor verschillende FVIII-middelen momenteel wordt verwezen naar gegevens van onderzoeksresultaten die geen ruimte laten voor een definitieve conclusie over het risico op remmers voor individuele middelen. Aangezien uit het bewijs naar voren komt dat alle humane FVIII-middelen een risico op de vorming van remmers met zich meebrengen, dienen dergelijke opmerkingen te worden verwijderd. De beschikbare gegevens ondersteunen een frequentie voor de vorming van FVIII-remmers binnen het bereik 'zeer vaak' en 'soms', voor

respectievelijk PUP's en PTP's. De PRAC doet daarom de aanbeveling om de SmPC's in overeenstemming te brengen met deze frequenties tenzij het op basis van productspecifieke gegevens gerechtvaardigd is dit niet te doen. Voor middelen waarvoor rubriek 4.2 de volgende opmerking voor PUP's bevat: "*<Niet eerder behandelde patiënten. De veiligheid en werkzaamheid van {(Fantasie)naam} bij niet eerder behandelde patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. >*", dienen de bovenstaande frequentie voor PUP's niet te worden geïmplementeerd. Met betrekking tot rubriek 5.1 moeten alle verwijzingen naar onderzoeken naar de vorming van remmers bij PUP's en PTP's worden geschrapt tenzij de onderzoeken werden uitgevoerd overeenkomstig een pediatrisch onderzoeksplan of de onderzoeken robuust bewijs leveren van een frequentie voor remmers bij PUP's die lager is dan 'zeer vaak' of bij PTP's wanneer deze anders is dan 'soms' (zoals vastgesteld in de bijlagen van de PRAC AR).

Naar aanleiding van de beoordeling van alle door de vergunninghouder voor susoctocog alfa (Obizur) overgelegde antwoorden is de PRAC van mening dat de uitkomst van deze verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 niet op dit middel van toepassing is vanwege de indicatie van Obizur (verworven hemofilie A als gevolg van remmende antilichamen tegen endogene FVIII) en de andere doelpopulatie.

Baten-risicoverhouding

Op basis van het huidige bewijs uit het SIPPET-onderzoek en gegevens van de individuele klinische studies en observationele onderzoeken die in de antwoorden van de vergunninghouders waren opgenomen, en de tijdens de bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen geuite standpunten, was de PRAC van oordeel dat het huidige bewijs niet duidelijk en consistent aantoont dat er sprake is van statistisch en klinisch belangrijke verschillen in het risico op remmers tussen de productklassen rFVIII en pdFVIII. Er kunnen geen conclusies worden getrokken over de rol die vWF speelt bij de bescherming tegen de vorming van remmers.

Aangezien het heterogene middelen betreft, wordt hiermee niet uitgesloten dat individuele middelen in lopende of toekomstige onderzoeken bij PUP's in verband zullen worden gebracht met een verhoogd risico op de vorming van remmers.

In individuele onderzoeken zijn uiteenlopende frequenties voor de vorming van remmers bij PUP's vastgesteld voor alle middelen en het SIPPET-onderzoek was niet opgezet om onderscheid te maken tussen individuele middelen in iedere klasse. Vanwege de zeer verschillende onderzoeksmethoden en patiëntenpopulaties die verspreid over de tijd zijn onderzocht en inconsistente bevindingen in verschillende onderzoeken was de PRAC van oordeel dat het geheel aan bewijs geen ondersteuning biedt voor de conclusie dat recombinante factor VIII-middelen, als klasse, een groter risico op de vorming van remmers vormen dan de van plasma afgeleide klasse.

Daarnaast merkte de PRAC op dat in de productinformatie voor verschillende FVIII-middelen momenteel wordt verwezen naar gegevens van onderzoeksresultaten die geen ruimte laten voor een definitieve conclusie over het risico op remmers voor individuele middelen. Aangezien uit het bewijs naar voren komt dat alle humane FVIII-middelen een risico op de vorming van remmers met zich meebrengen, binnen de frequentie 'zeer vaak' en 'soms', voor respectievelijk PUP's en PTP's, doet de PRAC de aanbeveling om de SmPC's in overeenstemming te brengen met deze frequenties tenzij het op basis van productspecifieke gegevens gerechtvaardigd is dit niet te doen.

Gezien het bovenstaande concludeerde de PRAC dat de baten-risicoverhouding van factor VIII-middelen geïndiceerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) gunstig blijft onder voorbehoud van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie (rubriek 4.4, 4.8 en 5.1 van de SmPC).

Heronderzoeksprocedure

Na vaststelling van het advies van de PRAC tijdens de PRAC-bijeenkomst van mei 2017 gaf de vergunninghouder LFB Biomedicaments aan het niet eens te zijn met de oorspronkelijke aanbeveling van de PRAC.

Gezien de gedetailleerde redenen die door de vergunninghouder werden overgelegd, voerde de PRAC in het kader van het heronderzoek een nieuwe beoordeling van de beschikbare gegevens uit.

Discussie van de PRAC over de redenen voor heronderzoek

Het SIPPET-onderzoek was niet opgezet om het risico op de vorming van remmers voor individuele middelen te beoordelen en in het onderzoek was een beperkt aantal FVIII-middelen opgenomen. Vanwege de heterogeniteit van de middelen bestaat er grote onzekerheid over de extrapolatie van de bevindingen van onderzoeken waarin alleen klasse-effecten naar individuele middelen werden beoordeeld, met name naar middelen (waaronder recenter goedgekeurde middelen) die niet in dergelijke onderzoeken waren opgenomen. De bevindingen van het SIPPET-onderzoek en die van de individuele klinische studies en observationele onderzoeken zijn niet voldoende om consistente statistisch en klinisch belangrijke verschillen in het risico op remmers tussen de productklassen rFVIII en pdFVIII te kunnen bevestigen.

Over het geheel genomen handhaaft de PRAC zijn conclusie dat gestandaardiseerde informatie over de frequentie voor FVIII-middelen bij PUP's en PTP's dient te worden weergegeven in rubriek 4.8 van de SmPC, tenzij voor een specifiek geneesmiddel een ander frequentiebereik wordt aangetoond aan de hand van robuuste klinische onderzoeken waarvan de resultaten zouden worden samengevat in rubriek 5.1.

Raadpleging van deskundigen

De PRAC raadpleegde een ad-hocgroep van deskundigen over een aantal van de aspecten die deel uitmaakten van de gedetailleerde redenen die door LFB Biomedicaments waren ingediend.

Over het geheel genomen ondersteunde de groep van deskundigen de oorspronkelijke conclusies van de PRAC en was de groep het ermee eens dat de voorgestelde productinformatie een toereikend niveau van informatie biedt om voorschrijvers en patiënten op passende wijze te informeren over het risico op de vorming van remmers. Er werden geen aanbevelingen gedaan voor aanvullende mededelingen over risicofactoren voor de vorming van remmers naast de productinformatie of aanvullende risicobeperkende maatregelen.

De groep was het er ook mee eens dat specifieke gegevens over de frequentie van remmers voor ieder middel niet in de SmPC mogen worden opgenomen aangezien de beschikbare onderzoeken niet gedegen genoeg zijn om precieze conclusies te kunnen trekken over de absolute frequentie voor ieder middel of over de relatieve frequentie van remmers tussen middelen.

De deskundigen benadrukten dat samenwerking tussen de academische wereld, de industrie en regelgevende instanties moet worden aangemoedigd om met behulp van registers geharmoniseerde gegevens te verzamelen.

Conclusies van de PRAC

Naar aanleiding van de oorspronkelijke beoordeling en de heronderzoeksprocedure handhaaft de PRAC zijn conclusie dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die van menselijk plasma afgeleide en recombinante stollingsfactor VIII bevatten, gunstig blijft onder voorbehoud van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie (rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1 van de SmPC).

De PRAC stelde op 1 september 2017 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door het CHMP, in overeenstemming met artikel 107 *duodecies* van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door de PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- De PRAC heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking, voor geneesmiddelen die van menselijk plasma afgeleide en recombinante stollingsfactor VIII bevatten, in aanmerking genomen (zie bijlage I en bijlage A).
- De PRAC beoordeelde het geheel aan ingediende gegevens met betrekking tot het risico op de vorming van remmers voor de klassen recombinante en van plasma afgeleide FVIII-middelen bij niet eerder behandelde patiënten (PUP's). Dit betrof onder andere gepubliceerde literatuur (SIPPET-onderzoek⁶), gegevens die werden gegenereerd in individuele klinische studies en een reeks door de vergunninghouders ingediende observationele onderzoeken, waaronder in grote multicentrische cohortstudies gegenereerde gegevens, door de nationale bevoegde instanties van de EU-lidstaten ingediende gegevens alsook antwoorden van de auteurs van het SIPPET-onderzoek. De PRAC overwoog ook de redenen die LFB Biomedicaments overlegde als basis voor het verzoek tot heronderzoek van de aanbeveling van de PRAC en de standpunten van twee bijeenkomsten van deskundigen die op 22 februari en 3 augustus 2017 werden gehouden.
- De PRAC merkte op dat het SIPPET-onderzoek niet was opgezet om het risico op de vorming van remmers voor individuele middelen te beoordelen en dat in het onderzoek een beperkt aantal FVIII-middelen was opgenomen. Vanwege de heterogeniteit van de middelen bestaat er grote onzekerheid over de extrapolatie van de bevindingen van onderzoeken waarin alleen klasse-effecten naar individuele middelen worden beoordeeld, met name naar middelen die niet in dergelijke onderzoeken zijn opgenomen.
- De PRAC was ook van mening dat onderzoeken tot op heden te kampen hebben met diverse methodologische beperkingen en dat er op basis van de beschikbare gegevens per saldo geen duidelijk en consistent bewijs is dat wijst op verschillen in relatieve risico's tussen klassen FVIII-middelen. Met name de bevindingen van het SIPPET-onderzoek en die van de individuele klinische studies en observationele onderzoeken die in de antwoorden van de vergunninghouders waren opgenomen, zijn niet voldoende om consistente statistisch en klinisch belangrijke verschillen in het risico op remmers tussen de productklassen rFVIII en pdFVIII te kunnen bevestigen. Aangezien het heterogene middelen betreft, wordt hiermee niet uitgesloten dat individuele middelen in lopende of toekomstige onderzoeken bij PUP's in verband zullen worden gebracht met een verhoogd risico op de vorming van remmers.
- De PRAC merkte op dat de werkzaamheid en veiligheid van Factor VIII-middelen zoals geïndiceerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A zijn vastgesteld. Op basis van de beschikbare gegevens was de PRAC van mening dat aanpassingen van de SmPC voor de FVIII-middelen gerechtvaardigd zijn: in rubriek 4.4 moet een waarschuwing worden opgenomen over het klinische belang van controle van patiënten op de vorming van FVIII-remmers. Met betrekking tot de rubrieken 4.8 en 5.1 merkte de PRAC op dat voor verschillende FVIII-middelen momenteel wordt verwezen naar gegevens van onderzoeksresultaten die geen ruimte laten voor een definitieve conclusie over het risico op remmers voor individuele middelen. Resultaten van klinische onderzoeken die niet robuust genoeg zijn (bijv. wegens methodologische beperkingen) mogen niet in de productinformatie van FVIII-middelen worden opgenomen. De PRAC deed dienovereenkomstig aanbevelingen voor wijzigingen in de productinformatie. Aangezien uit het bewijs naar voren komt dat alle humane FVIII-middelen een risico op de vorming van

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

remmers met zich meebrengen, binnen de frequentie 'zeer vaak' en 'soms', voor respectievelijk PUP's en PTP's, deed de PRAC daarnaast de aanbeveling om de productinformatie van deze middelen in overeenstemming te brengen met deze frequenties tenzij het op basis van productspecifieke gegevens gerechtvaardigd is dit niet te doen.

De PRAC concludeerde derhalve dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die van menselijk plasma afgeleide en recombinante stollingsfactor VIII bevatten gunstig blijft en adviseerde tot wijzigingen in de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen.

Het advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van de PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van de PRAC.