

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 250 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto KOGENATE Bayer tirpalo yra maždaug 100 TV (250 TV/2,5 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

KOGENATE Bayer specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

- I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5
- II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) = $\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinę infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradėdant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatą KOGENATE Bayer yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikiai kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato KOGENATE Bayer 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas. .

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

KOGENATE Bayer saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu KOGENATE Bayer. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofiliją sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatą KOGENATE Bayer suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Nepertraukiama infuzija

KOGENATE Bayer preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirkštos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviu audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant KOGENATE Bayer, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko išiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia ištirti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

KOGENATE Bayer preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

KOGENATE Bayer poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą KOGENATE Bayer saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl KOGENATE Bayer nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

KOGENATE Bayer gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu KOGENATE Bayer buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≤ 4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių KOGENATE Bayer, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems KOGENATE Bayer, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta. KOGENATE Bayer išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulaiko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą KOGENATE Bayer, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad KOGENATE Bayer galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofiliją A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad KOGENATE Bayer buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti KOGENATE Bayer ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant KOGENATE Bayer. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po KOGENATE Bayer pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dviemimis fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti KOGENATE Bayer farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant KOGENATE Bayer dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancerogeniškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato KOGENATE Bayer pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, KOGENATE Bayer mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Ruošimui ir injekcijoms galima naudoti tik pakuotėje pateiktus komponentus (miltelių flakoną su Bio-Set įtaisu, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), nes vartojant kitas infuzijų sistemas žmogaus VIII krešėjimo faktorių gali adsorbuoti vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos.

Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną ir užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje KOGENATE Bayer pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais ir *Bio-Set* įtaisas (10 ml, I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamštelio ir perpilimo įtaisas su apsauginiu dangteliu [*Bio-Set*])
- vienas užpildytas švirkštas su 2,5 ml tirpiklio (1 tipo skaidraus stiklo cilindras su belateksiais pilkais bromobutilo gumos kamšteliais)
- švirkšto stūmoklis
- vienas venepunkcijos rinkinys
- du vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu
- du sausi tamponai
- du pleistrai

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato KOGENATE Bayer pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

KOGENATE Bayer miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (2,5 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą užpildytą švirkštą ir integruotą perpylimo įtaisą (*Bio-Set*). Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai sukiokite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei paruoštas preparatas KOGENATE Bayer yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas atgal į švirkštą. KOGENATE Bayer reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruoti galima vadovaujantis su KOGENATE Bayer pateiktame pakuotės lapelyje aprašytais ruošimo ir (arba) suleidimo veiksmais. Preparatui suleisti svarbu naudoti su preparatu pateiktą venepunkcijos rinkinį, nes jame yra įtaisytas filtras.

Tais atvejais, kai venepunkcijos rinkinio naudoti negalima (pvz., atliekant infuziją į periferinę ar centrinę veną), reikia naudoti atskirą filtrą, suderinamą su KOGENATE Bayer. Šie suderinami filtrai sudaryti iš *Luer* adapterio tipo poliakrilinio korpuso, kuriame įtaisytas poliamido tinklelis su 5–20 mikrometrų akutėmis.

Su preparatu pateikto venepunkcijos rinkinio negalima naudoti kraujui imti, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei prieš infuziją reikia paimti kraujo, naudokite suleidimo rinkinį be filtro, tada infuzuokite KOGENATE Bayer per injekcinį filtrą.

Jeigu kiltų klausimų apie KOGENATE Bayer ir suderinamus atskirus filtrus, kreipkitės į Bayer Pharma AG.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/004

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 500 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto KOGENATE Bayer tirpalo yra maždaug 200 TV (500 TV/2,5 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

KOGENATE Bayer specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

- I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5
- II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) = $\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinę infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradėdant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatą KOGENATE Bayer yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikiai kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato KOGENATE Bayer 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas. .

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

KOGENATE Bayer saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu KOGENATE Bayer. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofiliją sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatą KOGENATE Bayer suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Nepertraukiama infuzija

KOGENATE Bayer preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirkštos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviu audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant KOGENATE Bayer, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko išiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia iširti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

KOGENATE Bayer preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

KOGENATE Bayer poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą KOGENATE Bayer saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl KOGENATE Bayer nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtinais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

KOGENATE Bayer gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu KOGENATE Bayer buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≤ 4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių KOGENATE Bayer, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems KOGENATE Bayer, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta.

KOGENATE Bayer išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulaiko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą KOGENATE Bayer, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad KOGENATE Bayer galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofiliją A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad KOGENATE Bayer buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti KOGENATE Bayer ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant KOGENATE Bayer. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po KOGENATE Bayer pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dviem fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti KOGENATE Bayer farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant KOGENATE Bayer dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancerogeniškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato KOGENATE Bayer pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, KOGENATE Bayer mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Ruošimui ir injekcijoms galima naudoti tik pakuotėje pateiktus komponentus (miltelių flakoną su Bio-Set įtaisu, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), nes vartojant kitas infuzijų sistemas žmogaus VIII krešėjimo faktorių gali adsorbuoti vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos.

Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną ir užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje KOGENATE Bayer pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais ir *Bio-Set* įtaisas (10 ml, I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamštelio ir perpilimo įtaisas su apsauginiu dangteliu [*Bio-Set*])
- vienas užpildytas švirkštas su 2,5 ml tirpiklio (1 tipo skaidraus stiklo cilindras su belateksiais pilkais bromobutilo gumos kamšteliais)
- švirkšto stūmoklis
- vienas venepunkcijos rinkinys
- du vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu
- du sausi tamponai
- du pleistrai

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato KOGENATE Bayer pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

KOGENATE Bayer miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (2,5 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą užpildytą švirkštą ir integruotą perpylimo įtaisą (*Bio-Set*). Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai sukiokite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei paruoštas preparatas KOGENATE Bayer yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas atgal į švirkštą. KOGENATE Bayer reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruoti galima vadovaujantis su KOGENATE Bayer pateiktame pakuotės lapelyje aprašytais ruošimo ir (arba) suleidimo veiksmais. Preparatui suleisti svarbu naudoti su preparatu pateiktą venepunkcijos rinkinį, nes jame yra įtaisytas filtras.

Tais atvejais, kai venepunkcijos rinkinio naudoti negalima (pvz., atliekant infuziją į periferinę ar centrinę veną), reikia naudoti atskirą filtrą, suderinamą su KOGENATE Bayer. Šie suderinami filurai sudaryti iš *Luer* adapterio tipo poliakrilinio korpuso, kuriame įtaisytas poliamido tinklelis su 5–20 mikrometrų akutėmis.

Su preparatu pateikto venepunkcijos rinkinio negalima naudoti kraujui imti, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei prieš infuziją reikia paaimti kraujo, naudokite suleidimo rinkinį be filtro, tada infuzuokite KOGENATE Bayer per injekcinį filtrą.

Jeigu kiltų klausimų apie KOGENATE Bayer ir suderinamus atskirus filtrus, kreipkitės į Bayer Pharma AG.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/005

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 1000 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto KOGENATE Bayer tirpalo yra maždaug 400 TV (1000 TV/2,5 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

KOGENATE Bayer specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

- I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5
- II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) =
$$\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinę infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradėdant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatą KOGENATE Bayer yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikiai kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato KOGENATE Bayer 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas. .

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

KOGENATE Bayer saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu KOGENATE Bayer. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofiliją sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatą KOGENATE Bayer suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Nepertraukiama infuzija

KOGENATE Bayer preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirkštos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviu audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant KOGENATE Bayer, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko išiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia ištirti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

KOGENATE Bayer preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

KOGENATE Bayer poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą KOGENATE Bayer saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl KOGENATE Bayer nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

KOGENATE Bayer gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu KOGENATE Bayer buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinių preparatų ≤ 4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių KOGENATE Bayer, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems KOGENATE Bayer, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta.

KOGENATE Bayer išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulaiko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą KOGENATE Bayer, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad KOGENATE Bayer galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofiliją A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad KOGENATE Bayer buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti KOGENATE Bayer ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant KOGENATE Bayer. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po KOGENATE Bayer pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dviem fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti KOGENATE Bayer farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant KOGENATE Bayer dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancerogeniškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato KOGENATE Bayer pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, KOGENATE Bayer mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Ruošimui ir injekcijoms galima naudoti tik pakuotėje pateiktus komponentus (miltelių flakoną su Bio-Set įtaisu, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), nes vartojant kitas infuzijų sistemas žmogaus VIII krešėjimo faktorių gali adsorbuoti vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos. Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną ir užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje KOGENATE Bayer pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais ir *Bio-Set* įtaisas (10 ml, I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamštelio ir perpilimo įtaisas su apsauginiu dangteliu [*Bio-Set*])
- vienas užpildytas švirkštas su 2,5 ml tirpiklio (1 tipo skaidraus stiklo cilindras su belateksiais pilkais bromobutilo gumos kamšteliais)
- švirkšto stūmoklis
- vienas venepunkcijos rinkinys
- du vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu
- du sausi tamponai
- du pleistrai

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato KOGENATE Bayer pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

KOGENATE Bayer miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (2,5 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą užpildytą švirkštą ir integruotą perpylimo įtaisą (*Bio-Set*). Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai sukiokite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei paruoštas preparatas KOGENATE Bayer yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas atgal į švirkštą. KOGENATE Bayer reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruoti galima vadovaujantis su KOGENATE Bayer pateiktame pakuotės lapelyje aprašytais ruošimo ir (arba) suleidimo veiksmais. Preparatui suleisti svarbu naudoti su preparatu pateiktą venepunkcijos rinkinį, nes jame yra įtaisytas filtras.

Tais atvejais, kai venepunkcijos rinkinio naudoti negalima (pvz., atliekant infuziją į periferinę ar centrinę veną), reikia naudoti atskirą filtrą, suderinamą su KOGENATE Bayer. Šie suderinami filurai sudaryti iš *Luer* adapterio tipo poliakrilinio korpuso, kuriame įtaisytas poliamido tinklėlis su 5–20 mikrometrų akutėmis.

Su preparatu pateikto venepunkcijos rinkinio negalima naudoti kraujui imti, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei prieš infuziją reikia paaimti kraujo, naudokite suleidimo rinkinį be filtro, tada infuzuokite KOGENATE Bayer per injekcinį filtrą.

Jeigu kiltų klausimų apie KOGENATE Bayer ir suderinamus atskirus filtrus, kreipkitės į Bayer Pharma AG.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/006

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 2000 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto KOGENATE Bayer tirpalo yra maždaug 400 TV (2000 TV/5,0 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

KOGENATE Bayer specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

- I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5
- II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) = $\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinę infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradėdant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatą KOGENATE Bayer yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikiai kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato KOGENATE Bayer 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas. .

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

KOGENATE Bayer saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu KOGENATE Bayer. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofiliją sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatas KOGENATE Bayer suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Nepertraukiama infuzija

KOGENATE Bayer preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirkštos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviu audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant KOGENATE Bayer, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko ištiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia ištirti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

KOGENATE Bayer preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

KOGENATE Bayer poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą KOGENATE Bayer saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl KOGENATE Bayer nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

KOGENATE Bayer gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu KOGENATE Bayer buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinių preparatų ≤ 4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių KOGENATE Bayer, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems KOGENATE Bayer, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta.

KOGENATE Bayer išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulaiko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą KOGENATE Bayer, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad KOGENATE Bayer galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofiliją A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad KOGENATE Bayer buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti KOGENATE Bayer ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant KOGENATE Bayer. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po KOGENATE Bayer pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dviemimis fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti KOGENATE Bayer farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant KOGENATE Bayer dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancerogeniškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato KOGENATE Bayer pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, KOGENATE Bayer mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje. Ruošimui ir injekcijoms galima naudoti tik pakuotėje pateiktus komponentus (miltelių flakoną su Bio-Set įtaisu, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), nes vartojant kitas infuzijų sistemas žmogaus VIII krešėjimo faktorių gali adsorbuoti vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos. Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną ir užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje KOGENATE Bayer pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais ir *Bio-Set* įtaisas (10 ml, I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamštelio ir perpilimo įtaisas su apsauginiu dangteliu [*Bio-Set*])
- vienas užpildytas švirkštas su 5,0 ml tirpiklio (1 tipo skaidraus stiklo cilindras su belateksiais pilkais bromobutilo gumos kamšteliais)
- švirkšto stūmoklis
- vienas venepunkcijos rinkinys
- du vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu
- du sausi tamponai
- du pleistrai

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato KOGENATE Bayer pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

KOGENATE Bayer miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (5,0 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą užpildytą švirkštą ir integruotą perpylimo įtaisą (*Bio-Set*). Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai sukiokite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei paruoštas preparatas KOGENATE Bayer yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas atgal į švirkštą. KOGENATE Bayer reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruoti galima vadovaujantis su KOGENATE Bayer pateiktame pakuotės lapelyje aprašytais ruošimo ir (arba) suleidimo veiksmais. Preparatui suleisti svarbu naudoti su preparatu pateiktą venepunkcijos rinkinį, nes jame yra įtaisytas filtras.

Tais atvejais, kai venepunkcijos rinkinio naudoti negalima (pvz., atliekant infuziją į periferinę ar centrinę veną), reikia naudoti atskirą filtrą, suderinamą su KOGENATE Bayer. Šie suderinami filtrai sudaryti iš *Luer* adapterio tipo poliakrilinio korpuso, kuriame įtaisytas poliamido tinklelis su 5–20 mikrometrų akutėmis.

Su preparatu pateikto venepunkcijos rinkinio negalima naudoti kraujui imti, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei prieš infuziją reikia paaimti kraujo, naudokite suleidimo rinkinį be filtro, tada infuzuokite KOGENATE Bayer per injekcinį filtrą.

Jeigu kiltų klausimų apie KOGENATE Bayer ir suderinamus atskirus filtrus, kreipkitės į Bayer Pharma AG.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/010

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 3000 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto KOGENATE Bayer tirpalo yra maždaug 600 TV (3000 TV/5,0 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

KOGENATE Bayer specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiesiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

- I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5
- II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) = $\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinę infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradėdant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatą KOGENATE Bayer yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikiai kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato KOGENATE Bayer 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas. .

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

KOGENATE Bayer saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu KOGENATE Bayer. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofiliją sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatas KOGENATE Bayer suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Nepertraukiama infuzija

KOGENATE Bayer preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirkštos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviu audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant KOGENATE Bayer, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko išiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia ištirti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

KOGENATE Bayer preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

KOGENATE Bayer poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą KOGENATE Bayer saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl KOGENATE Bayer nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

KOGENATE Bayer gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu KOGENATE Bayer buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinių preparatų ≤ 4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių KOGENATE Bayer, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems KOGENATE Bayer, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta.

KOGENATE Bayer išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulaiko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą KOGENATE Bayer, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad KOGENATE Bayer galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofiliją A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad KOGENATE Bayer buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti KOGENATE Bayer ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant KOGENATE Bayer. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po KOGENATE Bayer pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dviemimis fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti KOGENATE Bayer farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant KOGENATE Bayer dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancerogeniškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato KOGENATE Bayer pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, KOGENATE Bayer mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Ruošimui ir injekcijoms galima naudoti tik pakuotėje pateiktus komponentus (miltelių flakoną su Bio-Set įtaisu, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), nes vartojant kitas infuzijų sistemas žmogaus VIII krešėjimo faktorių gali adsorbuoti vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos.

Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną ir užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje KOGENATE Bayer pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais ir *Bio-Set* įtaisas (10 ml, I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamštelio ir perpilimo įtaisas su apsauginiu dangteliu [*Bio-Set*])
- vienas užpildytas švirkštas su 5,0 ml tirpiklio (1 tipo skaidraus stiklo cilindras su belateksiais pilkais bromobutilo gumos kamšteliais)
- švirkšto stūmoklis
- vienas venepunkcijos rinkinys
- du vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu
- du sausi tamponai
- du pleistrai

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato KOGENATE Bayer pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

KOGENATE Bayer miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (5,0 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą užpildytą švirkštą ir integruotą perpylimo įtaisą (*Bio-Set*). Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai sukiokite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei paruoštas preparatas KOGENATE Bayer yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas atgal į švirkštą. KOGENATE Bayer reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruoti galima vadovaujantis su KOGENATE Bayer pateiktame pakuotės lapelyje aprašytais ruošimo ir (arba) suleidimo veiksmais. Preparatui suleisti svarbu naudoti su preparatu pateiktą venepunkcijos rinkinį, nes jame yra įtaisytas filtras.

Tais atvejais, kai venepunkcijos rinkinio naudoti negalima (pvz., atliekant infuziją į periferinę ar centrinę veną), reikia naudoti atskirą filtrą, suderinamą su KOGENATE Bayer. Šie suderinami filurai sudaryti iš *Luer* adapterio tipo poliakrilinio korpuso, kuriame įtaisytas poliamido tinklėlis su 5–20 mikrometrų akutėmis.

Su preparatu pateikto venepunkcijos rinkinio negalima naudoti kraujui imti, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei prieš infuziją reikia paimti kraujo, naudokite suleidimo rinkinį be filtro, tada infuzuokite KOGENATE Bayer per injekcinį filtrą.

Jeigu kiltų klausimų apie KOGENATE Bayer ir suderinamus atskirus filtrus, kreipkitės į Bayer Pharma AG.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/012

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 250 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto KOGENATE Bayer tirpalo yra maždaug 100 TV (250 TV/2,5 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

KOGENATE Bayer specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui .

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiesiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

- I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5
- II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) = $\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinį infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradėdant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatą KOGENATE Bayer yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikiai kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato KOGENATE Bayer 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas.

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

KOGENATE Bayer saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu KOGENATE Bayer. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofiliją sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatas KOGENATE Bayer suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

KOGENATE Bayer preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirkštos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviu audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant KOGENATE Bayer, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko ištiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia ištirti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

KOGENATE Bayer preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

KOGENATE Bayer poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą KOGENATE Bayer saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl KOGENATE Bayer nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

KOGENATE Bayer gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu KOGENATE Bayer buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinių preparatų ≤ 4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių KOGENATE Bayer, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems KOGENATE Bayer, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta.

KOGENATE Bayer išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulaiko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą KOGENATE Bayer, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad KOGENATE Bayer galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofiliją A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad KOGENATE Bayer buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti KOGENATE Bayer ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant KOGENATE Bayer. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po KOGENATE Bayer pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dviemimis fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti KOGENATE Bayer farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant KOGENATE Bayer dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancerogeniškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato KOGENATE Bayer pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, KOGENATE Bayer mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Ruošimui ir injekcijoms galima naudoti tik pakuotėje pateiktus komponentus (miltelių flakoną, tirpikliu užpildytą švirkštą, flakono adapterį ir venepunkcijos rinkinį), nes vartojant kitas infuzijų sistemas žmogaus VIII krešėjimo faktorių gali adsorbuoti vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos.

Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną ir užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje KOGENATE Bayer pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais (10 ml, I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamštelio ir aliumininiu dangteliu)
- vienas užpildytas švirkštas su 2,5 ml tirpiklio (1 tipo skaidraus stiklo cilindras su belateksiais pilkais bromobutilo gumos kamšteliais)
- švirkšto stūmoklis
- flakono adapteris
- vienas venepunkcijos rinkinys
- du vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu
- du sausi tamponai
- du pleistrai

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato KOGENATE Bayer pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

KOGENATE Bayer miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (2,5 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą užpildytą švirkštą ir flakono adapterį. Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai sukiokite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei paruoštas preparatas KOGENATE Bayer yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas atgal į švirkštą. KOGENATE Bayer reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant buteliukų adapterį.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/007

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 500 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto KOGENATE Bayer tirpalo yra maždaug 200 TV (500 TV/2,5 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

KOGENATE Bayer specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui .

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiesiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

- I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5
- II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) =
$$\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinį infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradėdant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatą KOGENATE Bayer yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikiai kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato KOGENATE Bayer 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas.

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

KOGENATE Bayer saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu KOGENATE Bayer. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofiliją sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatą KOGENATE Bayer suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

KOGENATE Bayer preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirkštos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviu audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant KOGENATE Bayer, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko išiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia iširti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

KOGENATE Bayer preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

KOGENATE Bayer poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą KOGENATE Bayer saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl KOGENATE Bayer nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

KOGENATE Bayer gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu KOGENATE Bayer buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinių preparatų ≤ 4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių KOGENATE Bayer, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems KOGENATE Bayer, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta.

KOGENATE Bayer išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulaiko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą KOGENATE Bayer, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad KOGENATE Bayer galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofiliją A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad KOGENATE Bayer buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti KOGENATE Bayer ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant KOGENATE Bayer. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po KOGENATE Bayer pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dviemimis fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti KOGENATE Bayer farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant KOGENATE Bayer dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancerogeniškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato KOGENATE Bayer pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, KOGENATE Bayer mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Ruošimui ir injekcijoms galima naudoti tik pakuotėje pateiktus komponentus (miltelių flakoną, tirpikliu užpildytą švirkštą, flakono adapterį ir venepunkcijos rinkinį), nes vartojant kitas infuzijų sistemas žmogaus VIII krešėjimo faktorių gali adsorbuoti vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos.

Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną ir užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje KOGENATE Bayer pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais (10 ml, I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamštelio ir aliumininiu dangteliu)
- vienas užpildytas švirkštas su 2,5 ml tirpiklio (1 tipo skaidraus stiklo cilindras su belateksiais pilkais bromobutilo gumos kamšteliais)
- švirkšto stūmoklis
- flakono adapteris
- vienas venepunkcijos rinkinys
- du vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu
- du sausi tamponai
- du pleistrai

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato KOGENATE Bayer pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

KOGENATE Bayer miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (2,5 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą užpildytą švirkštą ir flakono adapterį. Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai sukiokite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei paruoštas preparatas KOGENATE Bayer yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas atgal į švirkštą. KOGENATE Bayer reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant buteliukų adapterį.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/008

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 1000 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto KOGENATE Bayer tirpalo yra maždaug 400 TV (1000 TV/2,5 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

KOGENATE Bayer specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui .

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

- I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5
- II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) = $\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinę infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradėdant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatą KOGENATE Bayer yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikiai kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato KOGENATE Bayer 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas.

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

KOGENATE Bayer saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu KOGENATE Bayer. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofiliją sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatą KOGENATE Bayer suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

KOGENATE Bayer preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirkštos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviu audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant KOGENATE Bayer, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko išiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia ištirti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

KOGENATE Bayer preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

KOGENATE Bayer poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą KOGENATE Bayer saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl KOGENATE Bayer nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

KOGENATE Bayer gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu KOGENATE Bayer buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinių preparatų ≤ 4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių KOGENATE Bayer, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems KOGENATE Bayer, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta.

KOGENATE Bayer išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulaiko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą KOGENATE Bayer, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad KOGENATE Bayer galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofiliją A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad KOGENATE Bayer buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti KOGENATE Bayer ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant KOGENATE Bayer. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po KOGENATE Bayer pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dviemimis fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti KOGENATE Bayer farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant KOGENATE Bayer dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancerogeniškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato KOGENATE Bayer pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, KOGENATE Bayer mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Ruošimui ir injekcijoms galima naudoti tik pakuotėje pateiktus komponentus (miltelių flakoną, tirpikliu užpildytą švirkštą, flakono adapterį ir venepunkcijos rinkinį), nes vartojant kitas infuzijų sistemas žmogaus VIII krešėjimo faktorių gali adsorbuoti vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos.

Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną ir užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje KOGENATE Bayer pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais (10 ml, I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamštelio ir aliumininiu dangteliu)
- vienas užpildytas švirkštas su 2,5 ml tirpiklio (1 tipo skaidraus stiklo cilindras su belateksiais pilkais bromobutilo gumos kamšteliais)
- švirkšto stūmoklis
- flakono adapteris
- vienas venepunkcijos rinkinys
- du vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu
- du sausi tamponai
- du pleistrai

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato KOGENATE Bayer pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

KOGENATE Bayer miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (2,5 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą užpildytą švirkštą ir flakono adapterį. Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai sukiokite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei paruoštas preparatas KOGENATE Bayer yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas atgal į švirkštą. KOGENATE Bayer reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant buteliukų adapterį.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/009

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 2000 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto KOGENATE Bayer tirpalo yra maždaug 400 TV (2000 TV/5,0 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

KOGENATE Bayer specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui .

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiesiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

- I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5
- II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) = $\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinę infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradedant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatą KOGENATE Bayer yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikiai kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato KOGENATE Bayer 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas.

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

KOGENATE Bayer saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu KOGENATE Bayer. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofiliją sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatą KOGENATE Bayer suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

KOGENATE Bayer preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirkštos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviu audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant KOGENATE Bayer, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko išiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia iširti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

KOGENATE Bayer preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

KOGENATE Bayer poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą KOGENATE Bayer saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl KOGENATE Bayer nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

KOGENATE Bayer gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu KOGENATE Bayer buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinių preparatų ≤ 4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių KOGENATE Bayer, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems KOGENATE Bayer, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta.

KOGENATE Bayer išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulaiko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą KOGENATE Bayer, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad KOGENATE Bayer galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofiliją A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad KOGENATE Bayer buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti KOGENATE Bayer ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant KOGENATE Bayer. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po KOGENATE Bayer pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dviemimis fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti KOGENATE Bayer farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant KOGENATE Bayer dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancerogeniškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato KOGENATE Bayer pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, KOGENATE Bayer mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Ruošimui ir injekcijoms galima naudoti tik pakuotėje pateiktus komponentus (miltelių flakoną, tirpikliu užpildytą švirkštą, flakono adapterį ir venepunkcijos rinkinį), nes vartojant kitas infuzijų sistemas žmogaus VIII krešėjimo faktorių gali adsorbuoti vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos.

Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną ir užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje KOGENATE Bayer pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais (10 ml, I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamštelio ir aliumininio dangteliu)
- vienas užpildytas švirkštas su 5,0 ml tirpiklio (1 tipo skaidraus stiklo cilindras su belateksiais pilkais bromobutilo gumos kamšteliais)
- švirkšto stūmoklis
- flakono adapteris
- vienas venepunkcijos rinkinys
- du vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu
- du sausi tamponai
- du pleistrai

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato KOGENATE Bayer pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

KOGENATE Bayer miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (5,0 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą užpildytą švirkštą ir flakono adapterį. Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai sukiokite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei paruoštas preparatas KOGENATE Bayer yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas atgal į švirkštą. KOGENATE Bayer reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant buteliukų adapterį.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/011

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Kiekviename flakone nominaliai yra 3000 TV žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius gaunamas rekombinantinės DNR technologijos (rDNR) būdu genetiškai modifikuotose žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse, turinčiose įterptą žmogaus VIII faktoriaus geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename mililitre paruošto KOGENATE Bayer tirpalo yra maždaug 600 TV (3000 TV/5,0 ml) žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktoriaus (INN: oktokogas alfa).

Preparato poveikio stiprumas tarptautiniais vienetais (TV) nustatomas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (angl. *one-stage clotting assay*) su JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) Mega standartu, suderintu su Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) tarptautiniu standartu.

KOGENATE Bayer specifinis aktyvumas yra maždaug 4000 TV/mg baltymo.

Tirpiklis: injekcinis vanduo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui .

Milteliai: sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabaliukai.

Tirpiklis: injekcinis vanduo - skaidrus, bespalvis tirpalas.

Paruoštas vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimo gydymas ir profilaktika.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga šis vaistas nevartotinas.

Šis preparatas skirtas suaugusiems, paaugliams ir įvairaus amžiaus vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti reikia prižiūrint gydytojui, kuris turi hemofilijos gydymo patirties.

Dozavimas

VIII faktoriaus veikimo vienetų stiprumas yra išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), kurie nustatomi remiantis šiuolaikiniais PSO standartais, taikomais VIII faktoriaus preparatams. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginus su sveiko žmogaus plazma) arba tarptautiniais vienetais (palyginus su VIII faktoriaus plazmoje tarptautiniu standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo TV yra tolygus tokiam VIII faktoriaus kiekiui, kuris yra viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Ligoniui reikalinga VIII faktoriaus dozė nustatoma, remiantis tuo, kad VIII faktoriaus 1 TV/ kg kūno svorio gali padidinti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje nuo 1,5% iki 2,5%, lyginant su normaliu aktyvumu. Reikiama dozė apskaičiuojama taip:

- I. Reikiamas kiekis (TV) = kūno svoris (kg) × reikiamas VIII faktoriaus aktyvumo padidėjimas (% , lyginant su norma) × 0,5
- II. Numatomas VIII faktoriaus padidėjimas (% , lyginant su norma) = $\frac{2 \times \text{skiriamo preparato TV}}{\text{kūno svoris (kg)}}$

Pakaitinio gydymo dozės, dažnis ir trukmė turi būti nustatoma individualiai, atsižvelgiant į paciento poreikius (svorį, hemostatinės funkcijos sutrikimo sunkumą, kraujavimo vietą ir apimtį, inhibitorių buvimą bei reikiamą VIII faktoriaus lygį).

Toliau lentelėje nurodyti minimalūs VIII faktoriaus kiekiai. Pasireiškus lentelėje nurodyto tipo kraujavimui, šiuo laikotarpiu VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje neturėtų būti mažesnis negu nurodytas lentelėje (% , palyginus su sveiko žmogaus plazma).

Kraujavimo sunkumo laipsnis/ Chirurginės procedūros rūšis	Reikiamas VIII faktoriaus kiekis (%) (TV/dl)	Vartojimo dažnis (valandos) ir trukmė (dienos)
Kraujavimas		
Tik prasidėję kraujavimai į sąnarius (hemartrozė), raumenis arba iš burnos	20 - 40	Infuzija kartojama kas 12-24 valandas, mažiausiai 1 dieną, kol praeina kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, arba kol užgyja pažeidimas.
Didesni kraujavimai į sąnarius, raumenis arba hematoma	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 12-24 valandas 3-4 dienas arba ilgiau, kol skausmas ir pažeidimas išnyksta.
Gyvybei pavojingi kraujavimai (į kaukolės ertmę, į gerklę, sunkus kraujavimas į pilvo ertmę)	60 - 100	Preparato infuzuojama kas 8-24 valandas tol, kol pavojus išnyksta
Operacija		
<i>Smulki chirurginė procedūra, įskaitant danties ekstrakciją</i>	30 - 60	Preparato infuzuojama kas 24 val., mažiausiai 1 dieną, kol užgyja pažeidimas
<i>Didelės apimties operacija</i>	80 - 100 (prieš ir po operacijos)	a) Infuzija boliusu (suleidžiant iš karto) Infuziją kartokite kas 8-24 val., kol žaizda bus tinkamai išgydyta, tada tęskite gydymą ne trumpiau nei dar 7 dienas, išlaikant 30%-60% (TV/dl) VIII faktoriaus aktyvumą b) Naudojant nepertraukiamą infuziją Padidinkite VIII faktoriaus efektyvumą prieš operaciją naudodami pradinę infuziją boliusu (suleidžiant iš karto) ir nedelsiant naudokite nepertraukiamą infuziją (TV/kg/h), ją reguliuodami pagal paciento paros klirensą ir pageidaujamus VIII faktoriaus lygius bent 7 dienas.

Vaisto kiekis ir vartojimo dažnis kiekvienu atveju turi būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į terapinį poveikį. Kai kada gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama nustatinėti VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, kad pagal jį būtų galima apskaičiuoti dozes ir infuzijų dažnį. Labai svarbu, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai stebėti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę. Atskirų pacientų reakcija į VIII faktorių gali skirtis, taip pat skiriasi preparato pusinės eliminacijos laikas ir pacientų pasveikimas.

Nepertraukiama infuzija

Norint apskaičiuoti pradinę infuzijos koeficientą, klirensą galima gauti prieš operaciją nustatant irimo kreivę arba pradedant nuo vidutinės populiacijos reikšmės (3,0-3,5 ml/h/kg), tada atitinkamai sureguliuojant.

Infuzijos koeficientas (TV/kg/h) = klirensas (ml/h/kg) × pageidaujamas faktoriaus VIII lygis (VT/ml)

Nepertraukiamos infuzijos, klinikinis ir *in vitro* stabilumas pastebėtas naudojant ambulatorines pompas su PVC rezervuaru. Preparatą KOGENATE Bayer yra nedidelis pagalbinės medžiagos polisorbato 80 lygis, kuris pagreitina di-(2-etilheksil)ftalato (DEHP) ištraukimą iš polivinil chlorido (PVC) medžiagų. Į tai reikia atsižvelgti naudojant nepertraukiamą infuziją.

Profilaktika

Ilgalaikiai kraujavimo profilaktikai pacientams, kurie serga sunkia hemofilija A, įprastos dozės yra 20-40 TV preparato KOGENATE Bayer 1 kg kūno svorio, kas 2-3 dienas.

Kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Vaikų populiacija

KOGENATE Bayer saugumas ir veiksmingumas visų amžiaus grupių vaikams ištirtas. Duomenys gauti, atlikus klinikinius tyrimus su 61 vaiku iki 6 metų amžiaus ir neintervencinius tyrimus su visų amžiaus grupių vaikais.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Reikia stebėti, ar pacientų organizme neatsiranda VIII faktoriaus inhibitorių. Jei reikiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba vartojant tinkamą dozę kraujavimas nesustoja, reikia ištirti, ar neatsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Jei jų koncentracija yra mažesnė nei 10 Bethesda vienetų (BV) viename mililitre, vartojant papildomas rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus dozes inhibitorius galima neutralizuoti ir tęsti klinikiniu požiūriu efektyvų gydymą preparatu KOGENATE Bayer. Tačiau atsiradus inhibitorių, reikalinga dozė skirsis; ji turi būti parenkama individualiai, atsižvelgiant į organizmo reakciją ir VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje. Pacientams, kurių VIII faktoriaus inhibitorių titras yra didesnis kaip 10 BV arba kurių anamnezėje yra aukšto lygio reakcija į gydymą, gali prireikti skirti aktyvintą protrombino komplekso koncentratą (angl. PCC) arba rekombinantinio aktyvinto VII (rFVIIa) faktoriaus preparatus. Tokį gydymą gali skirti tik gydytojas, turintis hemofiliją sergančių ligonių gydymo patirties.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Preparatą KOGENATE Bayer suleidžiamas į veną per kelias minutes. Injekcijos greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

KOGENATE Bayer preparatą galima vartoti nepertraukiamos infuzijos būdu. Infuzijos koeficientą reikia apskaičiuoti pagal klirensą ir pageidaujamą FVIII lygį.

Pavyzdys: 75 kg svorio pacientui, kurio klirensas yra 3 ml/h/kg, pradinis infuzijos koeficientas yra 3 TV/h/kg, norint pasiekti 100% FVIII lygį. Norėdami apskaičiuoti ml/val., infuzijos koeficientą TV/h/kg padauginkite iš kg kūno masės/tirpalo koncentracijos (TV/ml).

Nepertraukiamos infuzijos koeficiento po pradinės iš karto sušvirkštos („boliusinės“) injekcijos skaičiavimo pavyzdys

	Pageidaujamas FVIII lygis plazmoje	Infuzijos koeficientas TV/h/kg	Infuzijos koeficientas 75 kg pacientui ml/h		
Klirensas: 3 ml/h/kg			rFVIII tirpalo koncentracijos 100 TV/ml 200 TV/ml 400 TV/ml		
	100 % (1 TV/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 TV/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 TV/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Didesnių infuzijos koeficientų gali reikėti, kai didelio kraujavimo metu arba esant ekstensyviu audinių pažeidimui chirurginių intervencijų metu padidėja klirensas.

Po pirmųjų 24 nepertraukiamos infuzijos valandų kiekvieną dieną reikia perskaičiuoti klirensą pagal lygtį, esant pastoviai koncentracijai, naudojant nustatytą FVIII lygį, o infuzijos koeficientą – pagal šią lygtį: klirensas = infuzijos koeficientas / faktinis FVIII lygis.

Nuolatinės infuzijos metu infuzijos maišelius reikia keisti kas 24 valandas.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje ir pakuotės lapelyje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytos alerginės reakcijos į pelių ar žiurkėnų baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Vartojant KOGENATE Bayer, galimos alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra pelės bei žiurkėno baltymų pėdsakų ir žmogaus baltymų (kitų nei VIII faktorius) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams reikia paaiškinti, kad pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijos simptomams būtina nedelsiant nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir kreiptis į savo gydytoją.

Pacientus reikia informuoti apie ankstyvuosius padidėjusio jautrumo reakcijos požymius, įskaitant dilgėlinę, pykinimą, generalizuotą dilgėlinę, krūtinės spaudimą, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksiją. Šoko ištiktam pacientui reikia taikyti įprastinius šoko gydymo būdus.

Inhibitoriai

Žinoma hemofilija A sergančių ligonių gydymo komplikacija yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus koaguliacinį aktyvumą, ir matuojami Bethesda vienetais (BV) viename ml plazmos, taikant modifikuotą tyrimą. Inhibitorių atsiradimo rizika priklauso ir nuo VIII faktoriaus vartojimo trukmės bei genetinių veiksnių; šis pavojus būna didesnis pirmas dvidešimt vartojimo dienų. Retais atvejais inhibitoriai gali atsirasti po pirmų šimto vartojimo dienų.

Daugiau kaip 100 dienų anksčiau gydytiems pacientams, kurių anamnezėje – inhibitorių atsiradimas, vieną VIII faktoriaus preparatą pakeitus kitu, pastebėti kartotinio inhibitorių atsiradimo (mažo titro) atvejai. Todėl, pakeitus vaistinį preparatą, visus pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti dėl inhibitorių atsiradimo.

Apskritai visus pacientus, gydomus vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda inhibitorių, sekant atitinkamus klinikinius požymius bei laboratorinius tyrimus.

Jeigu, skiriant reikiamą dozę, laukiamas VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas arba kraujavimas nesustabdomas, reikia iširti, ar nėra VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių organizme yra didelė inhibitorių koncentracija, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas ir reikia apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokius pacientus turi gydyti gydytojai, turintys hemofilijos gydymo ir VIII faktoriaus inhibitorių kontrolės patirties.

Nepertraukiama infuzija

Klinikinio tyrimo metu tiriant nepertraukiamos infuzijos naudojimą operacijos metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Hemofilija sergantiems pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų ar jų rizikos veiksnių, širdies ir kraujagyslių reiškinių rizika gali būti tokia pati, kaip ir nesergantiems hemofilija pacientams, kai krešėjimas normalizuotas gydant VIII faktoriumi. Padidėjęs VIII faktoriaus kiekis po suleidimo, ypač kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, pacientui gali sukelti ne mažesnę kraujagyslių užsikimšimo ar miokardo infarkto riziką kaip nesergantiems hemofilija. Todėl pacientai turi būti įvertinti ir stebimi dėl širdies rizikos veiksnių.

Su kateteriu susijusios komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), reikia atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje, riziką.

Dokumentavimas

Ypač rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui suleidus KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad būtų galima išlaikyti sąsają tarp paciento ir vaistinio preparato serijos.

Vaikų populiacija

Aprašyti įspėjimai ir atsargumo priemonės tinka tiek suaugusiesiems, tiek ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

KOGENATE Bayer preparato sąveikos su kitais vaistais nepranešta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

KOGENATE Bayer poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta.

Nėštumas ir žindymas

Kadangi moterys hemofilija A serga retai, ar preparatą KOGENATE Bayer saugu vartoti nėštumo ir žindymo metu, netirta. Todėl KOGENATE Bayer nėštumo ir žindymo metu vartoti galima tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Vaisingumas

Duomenų apie vaisingumą nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

KOGENATE Bayer gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, buvo stebimos padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioneurozinę edemą, infuzijos vietos deginimą ir gėlimą, drebulį, staigų paraudimą, generalizuotą dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargiją, pykinimą, neramumą, tachikardiją, krūtinės spaudimą, dilgčiojimą, vėmimą, švokštimą), o kai kuriais atvejais jos gali progresuoti iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką). Dažnai gali pasireikšti būtent odos reakcijos, bet jos retai progresuoja iki sunkios anafilaksijos (įskaitant šoką).

Pacientams, sergantiems hemofilija A, gali atsirasti VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Pati būklė gali pasireikšti kaip nepakankamas klinikinis atsakas. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateikiama lentelė atitinka MedDRA organų sistemų klasifikaciją (OSK ir tinkamiausią terminologiją).

Dažnis buvo įvertintas pagal tokį susitarimą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

MedDRA standartas Organų sistemų klasė	Dažnis				
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti / dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas ANP ir MGP)*		FVIII inhibitorių susidarymas (stebėtas AGP klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką)*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Infuzijos vietos reakcija		Su infuzija susijusi karščiavimo reakcija (karščiavimas)	
Imuninės sistemos sutrikimai		Su oda susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (niežėjimas, dilgėlinė ir bėrimas)		Sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, pykinimą, nenormalų kraujospūdį ir svaigulį)	
Nervų sistemos sutrikimai					Disgeuzija

ANP = anksčiau negydyti pacientai

AGP = anksčiau gydyti pacientai

MGP = minimaliai gydyti pacientai

* žr. toliau esantį skyrių

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Inhibitorių susidarymas

Buvo pranešta apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems ir gydytiems pacientams (ANP ir AGP) (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu KOGENATE Bayer buvo vartojamas gydant kraujavimo epizodus 37 anksčiau negydytiems pacientams (ANP) ir 23 minimaliai gydytiems pacientams vaikams (MGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinių preparatų ≤ 4 dienas), kai likutinė FVIII koncentracija < 2 TV/dl. Penkiems iš 37 (14%) ANP ir keturiems iš 23 (17%) MGP, vartojusių KOGENATE Bayer, per 20 gydymo dienų atsirado inhibitorių. Iš viso inhibitorių atsirado 9 iš 60 (15%) pacientų. Vienas pacientas nebuvo stebimas, nes su juo prarastas ryšys; vienam pacientui stebėjimo laikotarpiu po klinikinio tyrimo nustatytas mažas inhibitorių titras.

Viename stebėjimo tyrime inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams, vartojusiems KOGENATE Bayer, buvo 64 iš 183 (37,7%) (pacientai stebėti iki 75 vartojimo dienų).

Klinikiniuose tyimuose, 4 metus stebint 73 anksčiau gydytus pacientus (AGP, jie apibūdinti kaip vartoję vaistinį preparatą ≥ 100 dienų), *de-novo* susidariusių inhibitorių nenustatyta.

KOGENATE Bayer išplėstiniai poregistraciniai stebėjimo tyrimai su daugiau kaip 1000 pacientų rodo, kad *de-novo* inhibitorių atsirado mažiau nei 0,2% AGP organizme.

Vaikų populiacija

Tikėtina, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pats, kaip ir visose populiacijų grupėse, išskyrus kai formuojasi inhibitoriai.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo hemoragijos, VIII kraujo krešėjimo faktorius, ATC kodas – B02BD02.

Veikimo mechanizmas

VIII faktoriaus / Willebrando faktoriaus (vWF) kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktoriaus ir vWF) su skirtingomis fiziologinėmis funkcijomis. Patekęs į hemofilija sergančio paciento kraujotaką, VIII faktorius jungiasi prie Willebrando faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip kofaktorius ir aktyvina IX faktorių, greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi. Aktyvintas X faktorius paverčia protrombiną trombinu. Po to dėl trombino poveikio fibrinogenas virsta fibrinu ir susidaro krešulys. Hemofilija A yra lytiškai determinuotas paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas, kuris atsiranda dėl VIII:C faktoriaus trūkumo ir pasireiškia gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus, kuris įvyksta spontaniškai arba dėl atsitiktinių ar chirurginių traumų. Pakaitinė terapija didina VIII faktoriaus aktyvumą plazmoje, tokiu būdu laikinai atitaiso faktoriaus trūkumą ir sulaiko kraujavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (ADTL) nustatymas yra įprastinis *in vitro* tyrimo metodas, leidžiantis nustatyti VIII faktoriaus biologinį aktyvumą. Visų hemofilija sergančių ligonių ADTL būna pailgėjęs. Vartojant preparatą KOGENATE Bayer, ADTL normalizavimo laipsnis ir trukmė yra panašūs kaip ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių.

Nepertraukiama infuzija

Atliekant klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo suaugę hemofilija A sergantys pacientai, kuriems buvo taikoma didelės apimties operacija, nustatyta, kad KOGENATE Bayer galima naudoti nepertraukiamai infuzijai atliekant operacijas (prieš operaciją, jos metu ir po jos). Šio tyrimo metu, siekiant išvengti tromboflebito infuzijos vietoje, kaip ir su kitomis ilgalaikėmis infuzijomis į veną, naudotas heparinas.

Padidėjęs jautrumas

Tyrimų metu nė vienam pacientui nesusiformavo kliniškai reikšmingi antikūnų titrai prieš preparate esančius pėdsakinius pelių baltymo ir žiurkėnų baltymo kiekius. Vis dėlto egzistuoja alerginių reakcijų į sudedamąsias dalis, t. y. preparate esančius pėdsakinius pelių ir žiurkėnų baltymo kiekius, galimybė kai kuriems turintiems polinkį pacientams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Imuninės tolerancijos indukcija (ITI)

Surinkti duomenys apie hemofiliją A sergančių pacientų, kuriems atsirado inhibitorių FVIII, imuninės tolerancijos indukciją. Atlikta 40 pacientų retrospektyvi apžvalga, į būsimą tyrėjo inicijuojamą klinikinį tyrimą įtraukti 39 pacientai. Duomenys rodo, kad KOGENATE Bayer buvo vartojamas imuninei tolerancijai indukuoti. Pacientų, kuriems buvo pasiekta imuninė tolerancija, kraujavimams išvengti arba sustabdyti vėl buvo galima vartoti KOGENATE Bayer ir šiems pacientams toliau taikyti profilaktinį gydymą kaip palaikomąją terapiją.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Anksčiau gydytų pacientų, kuriems praėjo kraujavimai, analizė parodė, kad *in vivo* vidutiniškai 2% TV/kg kūno svorio padidėjo VIII faktoriaus aktyvumas, vartojant KOGENATE Bayer. Panašus rezultatas buvo gautas ir gydant iš žmogaus plazmos išskirtu VIII faktoriumi.

Pasiskirstymas ir eliminacija

Po KOGENATE Bayer pavartojimo maksimalus VIII faktoriaus aktyvumas mažėjo dviemimis fazėmis, vidutinis pusinės eliminacijos periodas sudarė apie 15 valandų. Panašiai buvo ir vartojant iš plazmos išskirtą VIII faktorių, kurio vidutinis pusinės eliminacijos periodas – apie 13 valandų. Kiti KOGENATE Bayer farmakokinetiniai parametrai: vidutinis buvimo kraujyje laikas [MRT (0-48)] - apie 22 val., klirensas – apie 160 ml/h. Vidutinis pradinis klirensas 14 suaugusių pacientų po sunkios operacijos su nepertraukiama infuzija yra 188 ml/h, kuri atitinka 3,0 ml/h/kg (diapazonas 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiriant laboratorinius gyvūnus (peles, žiurkes, triušius ir šunis), ūmaus ar apyūmio toksinio poveikio nenustatyta net vartojant KOGENATE Bayer dozes, kurios keletą kartų viršijo rekomenduojamą klinikinę dozę (pagal kūno svorį).

Kartotinių dozių toksinio poveikio reprodukcijai, lėtinio toksiškumo bei kancerogeniškumo tyrimų su oktokogu alfa neatlikta, nes visų rūšių žinduolių organizme pasireiškia imuninė reakcija į heterologinius baltymus.

Kadangi preparato KOGENATE Bayer pirmtako mutageninio poveikio *in vitro* arba *in vivo* nenustatyta, KOGENATE Bayer mutageninio poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Glicinas

Natrio chloridas

Kalcio chloridas

Histidinas

Polisorbatas 80

Sacharozė

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Ruošimui ir injekcijoms galima naudoti tik pakuotėje pateiktus komponentus (miltelių flakoną, tirpikliu užpildytą švirkštą, flakono adapterį ir venepunkcijos rinkinį), nes vartojant kitas infuzijų sistemas žmogaus VIII krešėjimo faktorių gali adsorbuoti vidinis sistemos paviršius ir vaisto poveikis gali nepasireikšti.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Dėl galimo mikrobiologinio užteršimo paruoštą preparatą reikia nedelsiant vartoti. Jei preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tačiau *in vitro* tyrimų metu įrodytas cheminis ir fizinis preparato stabilumas PVC maišeliuose, skirtuose nuolatinei infuzijai, yra 24 valandos, esant 30 °C temperatūrai. *In vitro* tyrimais įrodyta, kad po ištirpinimo cheminis ir fizinis stabilumas yra 3 valandos.

Paruošto preparato negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną ir užpildytą švirkštą laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per visą 30 mėnesių tinkamumo laiką preparatą išorinėje dėžutėje galima laikyti kambario temperatūroje (iki 25 °C) ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju preparato tinkamumo laikas baigiasi šio 12 mėnesių laikotarpio pabaigoje arba pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Naują tinkamumo datą reikia užrašyti ant išorinės dėžutės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje KOGENATE Bayer pakuotėje yra:

- vienas flakonas su milteliais (10 ml, I tipo skaidraus stiklo flakonas su belateksiu pilku halogenobutilo gumos kamštelio ir aliumininiu dangteliu)
- vienas užpildytas švirkštas su 5,0 ml tirpiklio (1 tipo skaidraus stiklo cilindras su belateksiais pilkais bromobutilo gumos kamšteliais)
- švirkšto stūmoklis
- flakono adapteris
- vienas venepunkcijos rinkinys
- du vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu
- du sausi tamponai
- du pleistrai

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsami preparato vartojimo instrukcija pateikiama preparato KOGENATE Bayer pakuotėje esančiame pakuotės lapelyje.

KOGENATE Bayer miltelius reikia ištirpinti tik pateiktame tirpiklyje (5,0 ml injekcinio vandens), naudojant pateiktą užpildytą švirkštą ir flakono adapterį. Infuzijai preparatą reikia paruošti aseptinėmis sąlygomis. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, šio komponento naudoti negalima.

Švelniai sukiokite flakoną, kol milteliai visiškai ištirps. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus, būtina apžiūrėti, ar juose nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Jei paruoštas preparatas KOGENATE Bayer yra neskaidrus arba jame yra matomų dalelių, jo vartoti negalima.

Paruoštas tirpalas įtraukiamas atgal į švirkštą. KOGENATE Bayer reikia paruošti ir suleisti naudojant kiekvienoje pakuotėje pateiktus komponentus.

Paruoštą preparatą prieš vartojant reikia filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruojama naudojant buteliukų adapterį.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.
Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/013

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO/ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2000 m. rugpjūčio 4 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugpjūčio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 250 TV oktokogo alfa (paruošus –100 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su *Bio-Set* įtaisu su milteliais injekciniam tirpalui.

1 užpildytas 2,5 ml injekciniu vandeniu švirkštas su atskiru stūmokliu.

1 venepunkcijos rinkinys

2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

2 sausi tamponai

2 pleistrai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/004

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

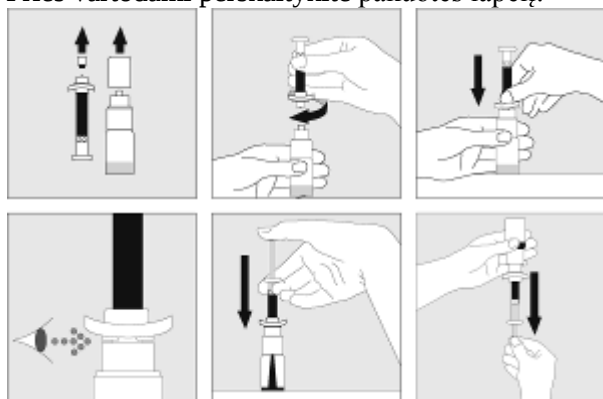
Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartodami perskaitykite pakuotės lapelį.



16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

KOGENATE Bayer 250

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIAM TIRPALUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

KOGENATE Bayer 250 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 TV oktokogo alfa (paruošus – 100 TV/ml).

6. KITA

Bayer-Logo

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS SU 2,5 ML INJEKCIŲ VANDENS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 500 TV oktokogo alfa (paruošus –200 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su *Bio-Set* įtaisu su milteliais injekciniam tirpalui.

1 užpildytas 2,5 ml injekciniu vandeniu švirkštas su atskiru stūmokliu.

1 venepunkcijos rinkinys

2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

2 sausi tamponai

2 pleistrai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/005

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

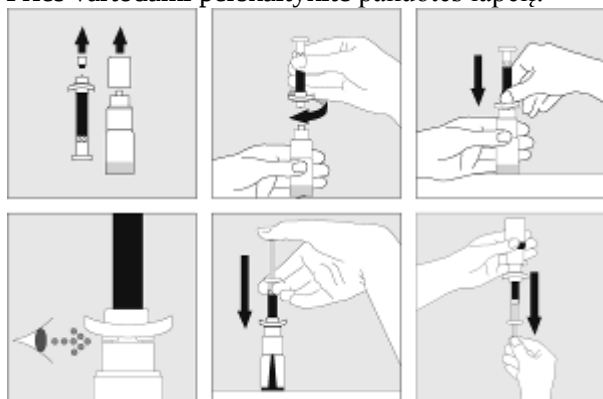
Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartodami perskaitykite pakuotės lapelį.



16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

KOGENATE Bayer 500

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIAM TIRPALUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

KOGENATE Bayer 500 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 TV oktokogo alfa (paruošus – 200 TV/ml).

6. KITA

Bayer-Logo

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS SU 2,5 ML INJEKCIŲ VANDENS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 1000 TV oktokogo alfa (paruošus –400 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su *Bio-Set* įtaisu su milteliais injekciniam tirpalui.

1 užpildytas 2,5 ml injekciniu vandeniu švirkštas su atskiru stūmokliu.

1 venepunkcijos rinkinys

2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

2 sausi tamponai

2 pleistrai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/006

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

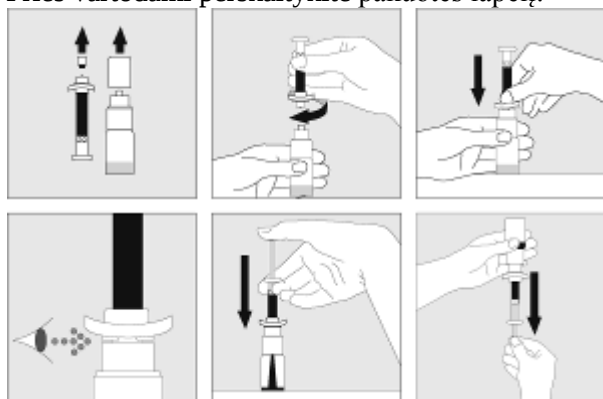
Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartodami perskaitykite pakuotės lapelį.



16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

KOGENATE Bayer 1000

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIAM TIRPALUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

KOGENATE Bayer 1000 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1000 TV oktokogo alfa (paruošus – 400 TV/ml).

6. KITA

Bayer-Logo

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS SU 2,5 ML INJEKCIŲ VANDENS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 2000 TV oktokogo alfa (paruošus –400 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su *Bio-Set* įtaisu su milteliais injekciniam tirpalui.

1 užpildytas 5,0 ml injekciniu vandeniu švirkštas su atskiru stūmokliu.

1 venepunkcijos rinkinys

2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

2 sausi tamponai

2 pleistrai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/010

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

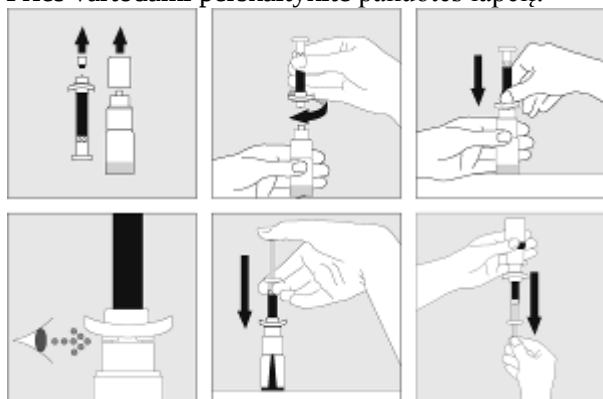
Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartodami perskaitykite pakuotės lapelį.



16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

KOGENATE Bayer 2000

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIJAM TIRPALUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

KOGENATE Bayer 2000 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2000 TV oktokogo alfa (paruošus – 400 TV/ml).

6. KITA

Bayer-Logo

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS SU 5,0 ML INJEKCIŲ VANDENS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5,0 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

KOGENATE Bayer 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 3000 TV oktokogo alfa (paruošus –600 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su *Bio-Set* įtaisu su milteliais injekciniam tirpalui.

1 užpildytas 5,0 ml injekciniu vandeniu švirkštas su atskiru stūmokliu.

1 venepunkcijos rinkinys

2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

2 sausi tamponai

2 pleistrai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/012

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

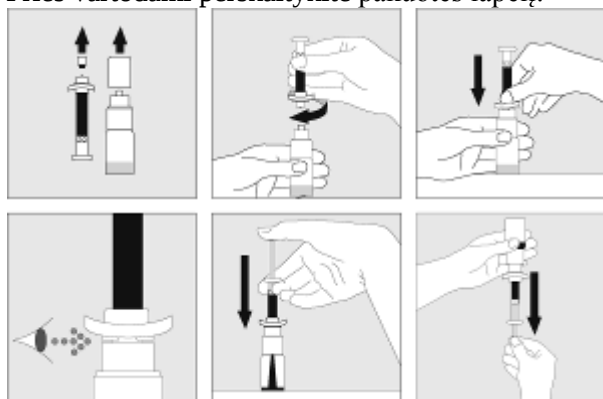
Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartodami perskaitykite pakuotės lapelį.



16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

KOGENATE Bayer 3000

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIJAM TIRPALUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

KOGENATE Bayer 3000 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3000 TV oktokogo alfa (paruošus – 600 TV/ml).

6. KITA

Bayer-Logo

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS SU 5,0 ML INJEKCIŲ VANDENS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5,0 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KOGENATE Bayer 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 250 TV oktokogo alfa (paruošus – 100 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbatas 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.

1 užpildytas 2,5 ml injekciniu vandeniu švirkštas su atskiru stūmokliu.

1 flakono adapteris

1 venepunkcijos rinkinys

2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

2 sausi tamponai

2 pleistrai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/007

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

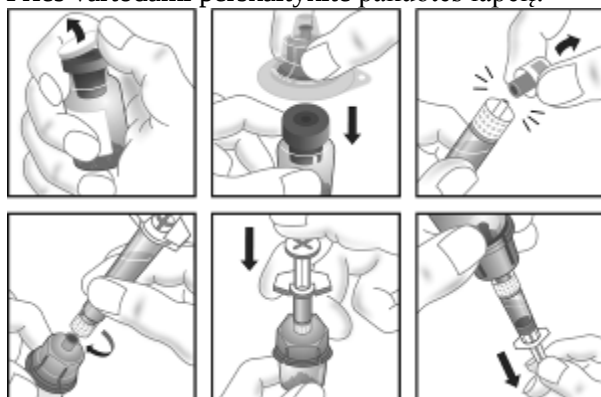
Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartodami perskaitykite pakuotės lapelį.



16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

KOGENATE Bayer 250

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIAM TIRPALUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

KOGENATE Bayer 250 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 TV oktokogo alfa (paruošus – 100 TV/ml).

6. KITA

Bayer-Logo

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS SU 2,5 ML INJEKCIŲ VANDENS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KOGENATE Bayer 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 500 TV oktokogo alfa (paruošus – 200 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbatas 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.

1 užpildytas 2,5 ml injekciniu vandeniu švirkštas su atskiru stūmokliu.

1 flakono adapteris

1 venepunkcijos rinkinys

2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

2 sausi tamponai

2 pleistrai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/008

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

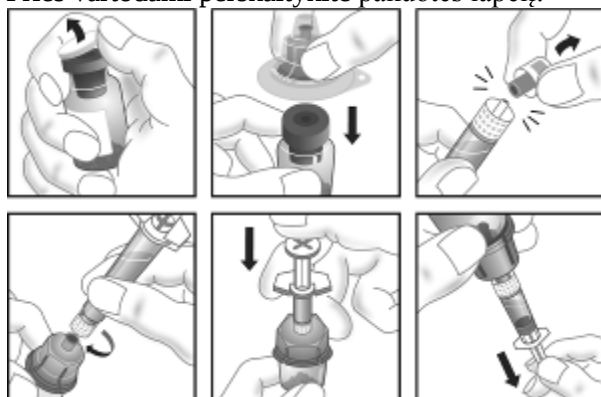
Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartodami perskaitykite pakuotės lapelį.



16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

KOGENATE Bayer 500

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIAM TIRPALUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

KOGENATE Bayer 500 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 TV oktokogo alfa (paruošus – 200 TV/ml).

6. KITA

Bayer-Logo

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS SU 2,5 ML INJEKCINIO VANDENS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KOGENATE Bayer 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 1000 TV oktokogo alfa (paruošus – 400 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbatas 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.

1 užpildytas 2,5 ml injekciniu vandeniu švirkštas su atskiru stūmokliu.

1 flakono adapteris

1 venepunkcijos rinkinys

2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

2 sausi tamponai

2 pleistrai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/009

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

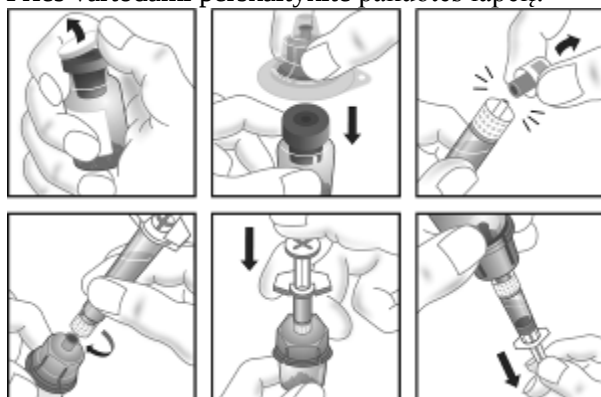
Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartodami perskaitykite pakuotės lapelį.



16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

KOGENATE Bayer 1000

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIAM TIRPALUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

KOGENATE Bayer 1000 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1000 TV oktokogo alfa (paruošus – 400 TV/ml).

6. KITA

Bayer-Logo

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS SU 2,5 ML INJEKCIŲ VANDENS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KOGENATE Bayer 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 2000 TV oktokogo alfa (paruošus – 400 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbatas 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.

1 užpildytas 5,0 ml injekciniu vandeniu švirkštas su atskiru stūmokliu.

1 flakono adapteris

1 venepunkcijos rinkinys

2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

2 sausi tamponai

2 pleistrai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/011

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

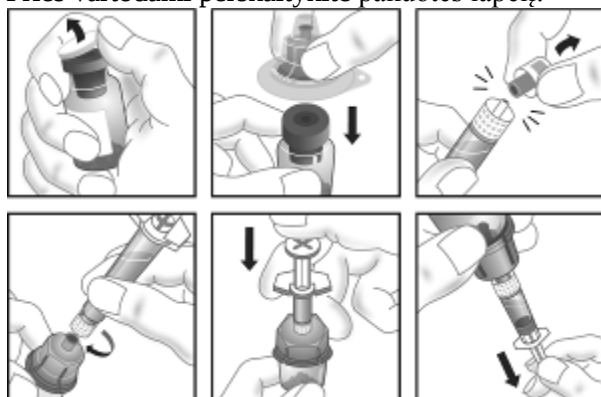
Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartodami perskaitykite pakuotės lapelį.



16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

KOGENATE Bayer 2000

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIJAM TIRPALUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

KOGENATE Bayer 2000 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2000 TV oktokogo alfa (paruošus – 400 TV/ml).

6. KITA

Bayer-Logo

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS SU 5,0 ML INJEKCIŲ VANDENS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5,0 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

KOGENATE Bayer 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakonas: 3000 TV oktokogo alfa (paruošus – 600 TV/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbatas 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas su milteliais injekciniam tirpalui.

1 užpildytas 5,0 ml injekciniu vandeniu švirkštas su atskiru stūmokliu.

1 flakono adapteris

1 venepunkcijos rinkinys

2 vienkartinio naudojimo tamponai, suvilgyti spiritu

2 sausi tamponai

2 pleistrai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną, tik viena dozė.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinka iki (laikant kambario temperatūroje – kol pasibaigs 12 mėnesių tinkamumo laikas):

Pasibaigus šiam laikui, vartoti negalima.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, galima laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Atkreipkite dėmesį į naują tinkamumo laiką. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Paruošto preparato negalima šaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2°C - 8°C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/143/013

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

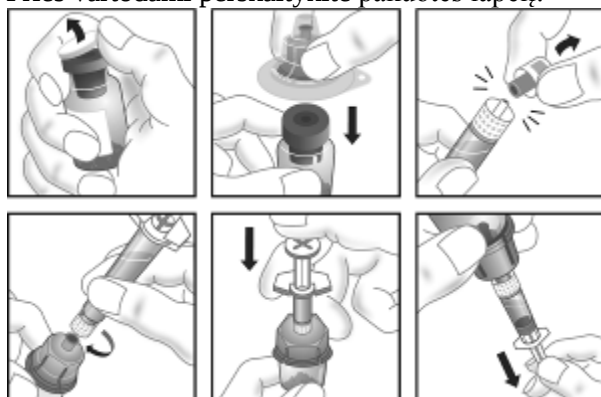
Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartodami perskaitykite pakuotės lapelį.



16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

KOGENATE Bayer 3000

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS SU MILTELIAIS INJEKCIINIAM TIRPALUI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

KOGENATE Bayer 3000 TV milteliai injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3000 TV oktokogo alfa (paruošus – 600 TV/ml).

6. KITA

Bayer-Logo

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS SU 5,0 ML INJEKCINIO VANDENS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5,0 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

KOGENATE Bayer 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KOGENATE Bayer 250 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 250 TV
3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 250 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 250 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KOGENATE Bayer 250 TV ir kam jis vartojamas

KOGENATE Bayer 250 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

KOGENATE Bayer skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga preparato vartoti negalima.

Kiekvienoje KOGENATE Bayer 250 TV pakuotėje yra flakonas su *Bio-Set* perpylimo įtaisu ir užpildytas švirkštas su atskiru stūmokliu, taip pat venepunkcijos rinkinys (injekcijai į veną), du spiritu suvilgyti tamponai, du sausi tamponai ir du pleistrai.

Flakone yra sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabalėliai. Užpildytame švirkšte yra injekcinis vanduo, skirtas flakono turiniui ruošti.

Flakone su milteliais yra 250 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 100 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 250 TV

KOGENATE Bayer 250 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti KOGENATE Bayer 250 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpuls, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių ir gydytojas norės atlikti tyrimus tam patikrinti. VIII faktoriaus inhibitoriai – tai kraujyje esantys antikūnai, blokuojantys VIII faktoriaus poveikį ir mažinantys VIII faktoriaus efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei KOGENATE Bayer skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir KOGENATE Bayer 250 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

KOGENATE Bayer poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gėbėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

KOGENATE Bayer 250 TV sudėtyje yra natrio

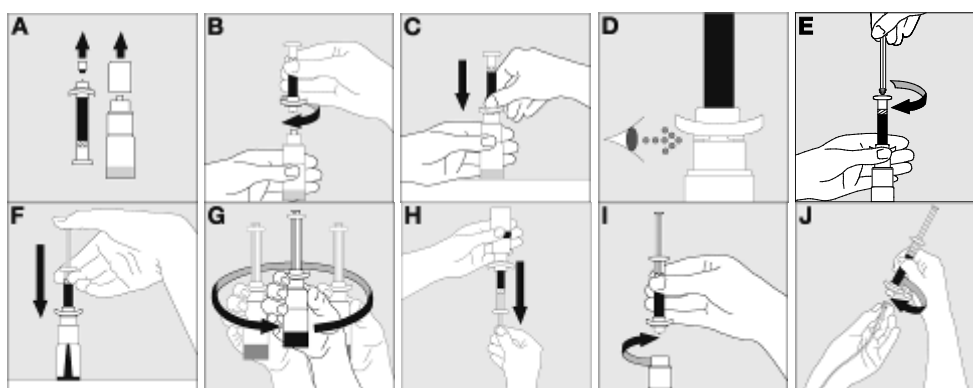
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 250 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštas preparatas turi būti per 3 valandas suvartotas.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik preparatui ruošti ir vartoti skirtas medicinines priemones (miltelių flakoną su Bio-Set įtaisu, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), kurios yra kiekvienoje šio vaisto pakuotėje. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.

- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruoti reikia vadovaujantis toliau aprašytais ruošimo ir (arba) suleidimo veiksmais. Naudokite pateiktą venepunkcijos rinkinį, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei pateikto venepunkcijos rinkinio naudoti negalite, naudokite atskirą filtrą, suderinamą su KOGENATE Bayer. Šie suderinami filtrai sudaryti iš *Luer* adapterio tipo poliakrilinio korpuso, kuriame įtaisytas poliamido tinklelis su 5–20 mikrometrų akutėmis.
- Nenaudokite pateikto venepunkcijos rinkinio kraujui imti, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei prieš infuziją reikia paaimti kraujo, naudokite leidimo rinkinį be filtro, tada infuzuokite KOGENATE Bayer per injekcinį filtrą. Jeigu kiltų klausimų apie KOGENATE Bayer ir suderinamus atskirus filtrus, kreipkitės į gydytoją.
- Šio vaisto **negalima** maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Ruošimas ir vartojimas



1. Gerai nuplaukite rankas šiltu vandeniu ir muilu. Tirpalas turi būti ruošiamas ant švaraus ir sauso paviršiaus.
2. Rankose sušildykite neatidarytą flakoną su milteliais ir tirpiklio švirkštą kol jie bus tokie šilti kaip Jūsų rankos. Medžiaga neturi būti šiltesnė už kūno temperatūrą (neturi viršyti 37 °C). Jei reikia, nuvalykite flakoną, kad būtų sausas.
3. Nuimkite nuo flakono su milteliais dangtelį kelis kartus švelniai judindami jį į šonus ir kartu traukdami į viršų. Nuimkite nuo švirkšto prie balto dangtelio pritvirtintą kamštelį (A).
4. Atsargiai įsukite švirkštą į flakoną su milteliais (B).
5. Padėkite flakoną ant kieto, neslidaus paviršiaus ir viena ranka tvirtai jį laikykite. Tuomet nykščiu ir smiliumi (C) stipriai spauskite švirkšto gale esančią pirštams skirtą plokštelę, kol plokštelė pasieks viršutinį Bio-Set kraštą. Tuomet sistema bus paruošta (D).
6. Pritvirtinkite stūmoklį prie švirkšto įsukdami jį į guminį kamštelį (E).
7. Lėtai spausdami švirkšto stūmoklį žemyn suleiskite tirpiklį (F).
8. Ištirpinkite miltelius švelniai sukiudami flakoną. Nekratykite flakono! Prieš vartodami įsitikinkite, kad milteliai visiškai ištirpo. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių (G).
9. Apverskite buteliuką su švirkštu ir perpilkite tirpalą į švirkštą, lėtai ir atsargiai ištraukdami stūmoklį (H). Įsitikinkite, kad į švirkštą įtrauktas visas flakono turinys.
10. Uždėkite varžtą. Pasirinkite injekcijos vietą, nuvalykite odą spirito tamponu ir dezinfekuokite injekcijos vietą, laikydamiesi gydytojo nurodymų. Įdurkite adatą į veną ir saugiai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
11. Atsukite švirkštą nuo flakono (I).
12. Pritvirtinkite švirkštą prie venepunkcijos rinkinio prisukdami pagal laikrodžio rodyklę ir įsitikinkite, kad į švirkštą nepateko kraujas (J).
13. Nuimkite varžtą!

14. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis turi būti paremtas paciento reakcija, bet neturi viršyti 2 ml/min. maksimalaus injekcijos greičio).
15. Jei reikalinga papildoma dozė, nuimkite tuščią švirkštą sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę. Paruoškite reikiamą preparato kiekį, pakartodami 2–9 punktuose nurodytus veiksmus, naudodami naują švirkštą ir pritvirtinkite jį prie venepunkcijos rinkinio.
16. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Prispauskite tamponą prie injekcijos vietos ant ištiestos rankos ir palaikykite maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti KOGENATE Bayer 250 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai, atsižvelgdamas į konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą KOGENATE Bayer 250 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nepasitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant KOGENATE Bayer taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę KOGENATE Bayer 250 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia KOGENATE Bayer 250 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti KOGENATE Bayer 250 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti KOGENATE Bayer 250 TV

Negalima nustoti vartoti KOGENATE Bayer nepasitarus su gydytoju.

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiais šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuls);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių į tai linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 250 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KOGENATE Bayer 250 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80 ir sacharozė (žr. 2 skyriaus pabaigą).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

KOGENATE Bayer 250 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

KOGENATE Bayer 250 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje KOGENATE Bayer 250 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

KOGENATE Bayer 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KOGENATE Bayer 500 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 500 TV
3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 500 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 500 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KOGENATE Bayer 500 TV ir kam jis vartojamas

KOGENATE Bayer 500 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

KOGENATE Bayer skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga preparato vartoti negalima.

Kiekvienoje KOGENATE Bayer 500 TV pakuotėje yra flakonas su *Bio-Set* perpylimo įtaisu ir užpildytas švirkštas su atskiru stūmokliu, taip pat venepunkcijos rinkinys (injekcijai į veną), du spiritu suvilgyti tamponai, du sausi tamponai ir du pleistrai.

Flakone yra sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabalėliai. Užpildytame švirkšte yra injekcinis vanduo, skirtas flakono turiniui ruošti.

Flakone su milteliais yra 500 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 200 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 500 TV

KOGENATE Bayer 500 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti KOGENATE Bayer 500 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpuls, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių ir gydytojas norės atlikti tyrimus tam patikrinti. VIII faktoriaus inhibitoriai – tai kraujyje esantys antikūnai, blokuojantys VIII faktoriaus poveikį ir mažinantys VIII faktoriaus efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei KOGENATE Bayer skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir KOGENATE Bayer 500 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

KOGENATE Bayer poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gėbėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

KOGENATE Bayer 500 TV sudėtyje yra natrio

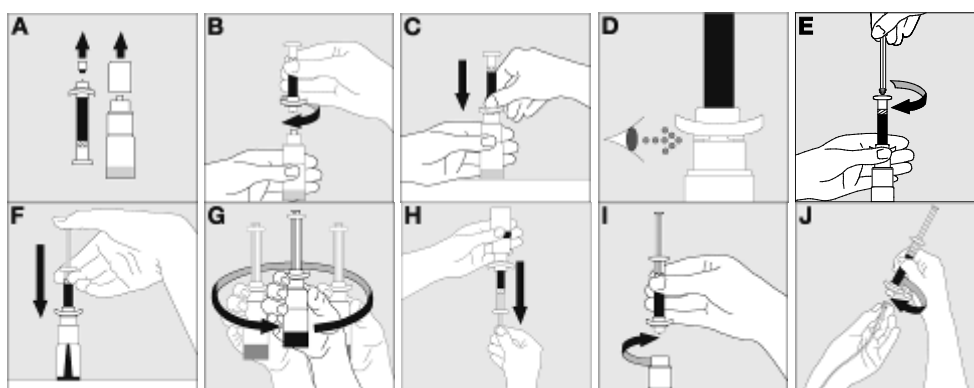
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 500 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštas preparatas turi būti per 3 valandas suvartotas.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik preparatui ruošti ir vartoti skirtas medicinines priemones (miltelių flakoną su Bio-Set įtaisu, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), kurios yra kiekvienoje šio vaisto pakuotėje. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.

- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruoti reikia vadovaujantis toliau aprašytais ruošimo ir (arba) suleidimo veiksmais. Naudokite pateiktą venepunkcijos rinkinį, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei pateikto venepunkcijos rinkinio naudoti negalite, naudokite atskirą filtrą, suderinamą su KOGENATE Bayer. Šie suderinami filtrai sudaryti iš *Luer* adapterio tipo poliakrilinio korpuso, kuriame įtaisytas poliamido tinklelis su 5–20 mikrometrų akutėmis.
- Nenaudokite pateikto venepunkcijos rinkinio kraujui imti, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei prieš infuziją reikia paaimti kraujo, naudokite leidimo rinkinį be filtro, tada infuzuokite KOGENATE Bayer per injekcinį filtrą. Jeigu kiltų klausimų apie KOGENATE Bayer ir suderinamus atskirus filtrus, kreipkitės į gydytoją.
- Šio vaisto **negalima** maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Ruošimas ir vartojimas



1. Gerai nuplaukite rankas šiltu vandeniu ir muilu. Tirpalas turi būti ruošiamas ant švaraus ir sauso paviršiaus.
2. Rankose sušildykite neatidarytą flakoną su milteliais ir tirpiklio švirkštą kol jie bus tokie šilti kaip Jūsų rankos. Medžiaga neturi būti šiltesnė už kūno temperatūrą (neturi viršyti 37 °C). Jei reikia, nuvalykite flakoną, kad būtų sausas.
3. Nuimkite nuo flakono su milteliais dangtelį kelis kartus švelniai judindami jį į šonus ir kartu traukdami į viršų. Nuimkite nuo švirkšto prie balto dangtelio pritvirtintą kamštelį (A).
4. Atsargiai įsukite švirkštą į flakoną su milteliais (B).
5. Padėkite flakoną ant kieto, neslidaus paviršiaus ir viena ranka tvirtai jį laikykite. Tuomet nykščiu ir smiliumi (C) stipriai spauskite švirkšto gale esančią pirštams skirtą plokštelę, kol plokštelė pasieks viršutinį Bio-Set kraštą. Tuomet sistema bus paruošta (D).
6. Pritvirtinkite stūmoklį prie švirkšto įsukdami jį į guminį kamštelį (E).
7. Lėtai spausdami švirkšto stūmoklį žemyn suleiskite tirpiklį (F).
8. Ištirpinkite miltelius švelniai sukiudami flakoną. Nekratykite flakono! Prieš vartodami įsitikinkite, kad milteliai visiškai ištirpo. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių (G).
9. Apverskite buteliuką su švirkštu ir perpilkite tirpalą į švirkštą, lėtai ir atsargiai ištraukdami stūmoklį (H). Įsitikinkite, kad į švirkštą įtrauktas visas flakono turinys.
10. Uždėkite varžtą. Pasirinkite injekcijos vietą, nuvalykite odą spirito tamponu ir dezinfekuokite injekcijos vietą, laikydamiesi gydytojo nurodymų. Įdurkite adatą į veną ir saugiai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
11. Atsukite švirkštą nuo flakono (I).
12. Pritvirtinkite švirkštą prie venepunkcijos rinkinio prisukdami pagal laikrodžio rodyklę ir įsitikinkite, kad į švirkštą nepateko kraujas (J).
13. Nuimkite varžtą!

14. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis turi būti paremtas paciento reakcija, bet neturi viršyti 2 ml/min. maksimalaus injekcijos greičio).
15. Jei reikalinga papildoma dozė, nuimkite tuščią švirkštą sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę. Paruoškite reikiamą preparato kiekį, pakartodami 2–9 punktuose nurodytus veiksmus, naudodami naują švirkštą ir pritvirtinkite jį prie venepunkcijos rinkinio.
16. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Prispauskite tamponą prie injekcijos vietos ant ištiestos rankos ir palaikykite maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti KOGENATE Bayer 500 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai, atsižvelgdamas į konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą KOGENATE Bayer 500 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nepasitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant KOGENATE Bayer taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę KOGENATE Bayer 500 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia KOGENATE Bayer 500 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti KOGENATE Bayer 500 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti KOGENATE Bayer 500 TV

Negalima nustoti vartoti KOGENATE Bayer nepasitarus su gydytoju.

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiais šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuls);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių iš šių linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 500 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KOGENATE Bayer 500 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80 ir sacharozė (žr. 2 skyriaus pabaigą).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

KOGENATE Bayer 500 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

KOGENATE Bayer 500 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje KOGENATE Bayer 500 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

KOGENATE Bayer 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KOGENATE Bayer 1000 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 1000 TV
3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 1000 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 1000 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KOGENATE Bayer 1000 TV ir kam jis vartojamas

KOGENATE Bayer 1000 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

KOGENATE Bayer skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga preparato vartoti negalima.

Kiekvienoje KOGENATE Bayer 1000 TV pakuotėje yra flakonas su *Bio-Set* perpilimo įtaisu ir užpildytas švirkštas su atskiru stūmokliu, taip pat venepunkcijos rinkinys (injekcijai į veną), du spiritu suvilgyti tamponai, du sausi tamponai ir du pleistrai.

Flakone yra sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabalėliai. Užpildytame švirkšte yra injekcinis vanduo, skirtas flakono turiniui ruošti.

Flakone su milteliais yra 1000 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 400 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 1000 TV

KOGENATE Bayer 1000 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti KOGENATE Bayer 1000 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpuls, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių ir gydytojas norės atlikti tyrimus tam patikrinti. VIII faktoriaus inhibitoriai – tai kraujyje esantys antikūnai, blokuojantys VIII faktoriaus poveikį ir mažinantys VIII faktoriaus efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei KOGENATE Bayer skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir KOGENATE Bayer 1000 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

KOGENATE Bayer poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gėbėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

KOGENATE Bayer 1000 TV sudėtyje yra natrio

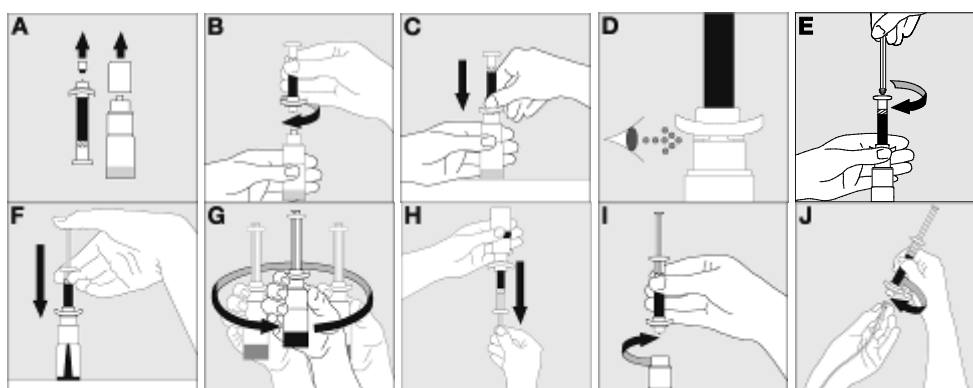
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 1000 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštas preparatas turi būti per 3 valandas suvartotas.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik preparatui ruošti ir vartoti skirtas medicinines priemones (miltelių flakoną su Bio-Set įtaisu, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), kurios yra kiekvienoje šio vaisto pakuotėje. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.

- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruoti reikia vadovaujantis toliau aprašytais ruošimo ir (arba) suleidimo veiksmais. Naudokite pateiktą venepunkcijos rinkinį, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei pateikto venepunkcijos rinkinio naudoti negalite, naudokite atskirą filtrą, suderinamą su KOGENATE Bayer. Šie suderinami filtrai sudaryti iš *Luer* adapterio tipo poliakrilinio korpuso, kuriame įtaisytas poliamido tinklelis su 5–20 mikrometrų akutėmis.
- Nenaudokite pateikto venepunkcijos rinkinio kraujui imti, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei prieš infuziją reikia paaimti kraujo, naudokite leidimo rinkinį be filtro, tada infuzuokite KOGENATE Bayer per injekcinį filtrą. Jeigu kiltų klausimų apie KOGENATE Bayer ir suderinamus atskirus filtrus, kreipkitės į gydytoją.
- Šio vaisto **negalima** maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Ruošimas ir vartojimas



1. Gerai nuplaukite rankas šiltu vandeniu ir muilu. Tirpalas turi būti ruošiamas ant švaraus ir sauso paviršiaus.
2. Rankose sušildykite neatidarytą flakoną su milteliais ir tirpiklio švirkštą kol jie bus tokie šilti kaip Jūsų rankos. Medžiaga neturi būti šiltesnė už kūno temperatūrą (neturi viršyti 37 °C). Jei reikia, nuvalykite flakoną, kad būtų sausas.
3. Nuimkite nuo flakono su milteliais dangtelį kelis kartus švelniai judindami jį į šonus ir kartu traukdami į viršų. Nuimkite nuo švirkšto prie balto dangtelio pritvirtintą kamštelį (A).
4. Atsargiai įsukite švirkštą į flakoną su milteliais (B).
5. Padėkite flakoną ant kieto, neslidaus paviršiaus ir viena ranka tvirtai jį laikykite. Tuomet nykščiu ir smiliumi (C) stipriai spauskite švirkšto gale esančią pirštams skirtą plokštelę, kol plokštelė pasieks viršutinį Bio-Set kraštą. Tuomet sistema bus paruošta (D).
6. Pritvirtinkite stūmoklį prie švirkšto įsukdami jį į guminį kamštelį (E).
7. Lėtai spausdami švirkšto stūmoklį žemyn suleiskite tirpiklį (F).
8. Ištirpinkite miltelius švelniai sukiudami flakoną. Nekratykite flakono! Prieš vartodami įsitikinkite, kad milteliai visiškai ištirpo. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių (G).
9. Apverskite buteliuką su švirkštu ir perpilkite tirpalą į švirkštą, lėtai ir atsargiai ištraukdami stūmoklį (H). Įsitikinkite, kad į švirkštą įtrauktas visas flakono turinys.
10. Uždėkite varžtą. Pasirinkite injekcijos vietą, nuvalykite odą spirito tamponu ir dezinfekuokite injekcijos vietą, laikydamiesi gydytojo nurodymų. Įdurkite adatą į veną ir saugiai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
11. Atsukite švirkštą nuo flakono (I).
12. Pritvirtinkite švirkštą prie venepunkcijos rinkinio prisukdami pagal laikrodžio rodyklę ir įsitikinkite, kad į švirkštą nepateko kraujas (J).
13. Nuimkite varžtą!

14. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis turi būti paremtas paciento reakcija, bet neturi viršyti 2 ml/min. maksimalaus injekcijos greičio).
15. Jei reikalinga papildoma dozė, nuimkite tuščią švirkštą sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę. Paruoškite reikiamą preparato kiekį, pakartodami 2–9 punktuose nurodytus veiksmus, naudodami naują švirkštą ir pritvirtinkite jį prie venepunkcijos rinkinio.
16. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Prispauskite tamponą prie injekcijos vietos ant ištiestos rankos ir palaikykite maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti KOGENATE Bayer 1000 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai, atsižvelgdamas į konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą KOGENATE Bayer 1000 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nepasitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant KOGENATE Bayer taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę KOGENATE Bayer 1000 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia KOGENATE Bayer 1000 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti KOGENATE Bayer 1000 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti KOGENATE Bayer 1000 TV

Negalima nustoti vartoti KOGENATE Bayer nepasitarus su gydytoju.

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiais šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuls);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių iš šių linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 1000 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KOGENATE Bayer 1000 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80 ir sacharozė (žr. 2 skyriaus pabaigą).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

KOGENATE Bayer 1000 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

KOGENATE Bayer 1000 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje KOGENATE Bayer 1000 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

KOGENATE Bayer 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KOGENATE Bayer 2000 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 2000 TV
3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 2000 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 2000 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KOGENATE Bayer 2000 TV ir kam jis vartojamas

KOGENATE Bayer 2000 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

KOGENATE Bayer skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga preparato vartoti negalima.

Kiekvienoje KOGENATE Bayer 2000 TV pakuotėje yra flakonas su *Bio-Set* perpilimo įtaisu ir užpildytas švirkštas su atskiru stūmokliu, taip pat venepunkcijos rinkinys (injekcijai į veną), du spiritu suvilgyti tamponai, du sausi tamponai ir du pleistrai.

Flakone yra sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabalėliai. Užpildytame švirkšte yra injekcinis vanduo, skirtas flakono turiniui ruošti.

Flakone su milteliais yra 2000 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 400 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 2000 TV

KOGENATE Bayer 2000 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti KOGENATE Bayer 2000 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpuls, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių ir gydytojas norės atlikti tyrimus tam patikrinti. VIII faktoriaus inhibitoriai – tai kraujyje esantys antikūnai, blokuojantys VIII faktoriaus poveikį ir mažinantys VIII faktoriaus efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei KOGENATE Bayer skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir KOGENATE Bayer 2000 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

KOGENATE Bayer poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gėbėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

KOGENATE Bayer 2000 TV sudėtyje yra natrio

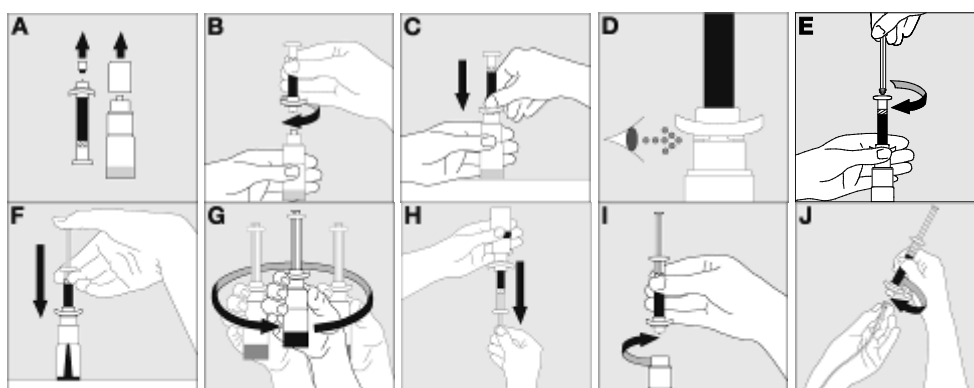
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 2000 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštas preparatas turi būti per 3 valandas suvartotas.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik preparatui ruošti ir vartoti skirtas medicinines priemones (miltelių flakoną su Bio-Set įtaisu, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), kurios yra kiekvienoje šio vaisto pakuotėje. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.

- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruoti reikia vadovaujantis toliau aprašytais ruošimo ir (arba) suleidimo veiksmais. Naudokite pateiktą venepunkcijos rinkinį, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei pateikto venepunkcijos rinkinio naudoti negalite, naudokite atskirą filtrą, suderinamą su KOGENATE Bayer. Šie suderinami filtrai sudaryti iš *Luer* adapterio tipo poliakrilinio korpuso, kuriame įtaisytas poliamido tinklėlis su 5–20 mikrometrų akutėmis.
- Nenaudokite pateikto venepunkcijos rinkinio kraujui imti, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei prieš infuziją reikia paaimti kraujo, naudokite leidimo rinkinį be filtro, tada infuzuokite KOGENATE Bayer per injekcinį filtrą. Jeigu kiltų klausimų apie KOGENATE Bayer ir suderinamus atskirus filtrus, kreipkitės į gydytoją.
- Šio vaisto **negalima** maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Ruošimas ir vartojimas



1. Gerai nuplaukite rankas šiltu vandeniu ir muilu. Tirpalas turi būti ruošiamas ant švaraus ir sauso paviršiaus.
2. Rankose sušildykite neatidarytą flakoną su milteliais ir tirpiklio švirkštą kol jie bus tokie šilti kaip Jūsų rankos. Medžiaga neturi būti šiltesnė už kūno temperatūrą (neturi viršyti 37 °C). Jei reikia, nuvalykite flakoną, kad būtų sausas.
3. Nuimkite nuo flakono su milteliais dangtelį kelis kartus švelniai judindami jį į šonus ir kartu traukdami į viršų. Nuimkite nuo švirkšto prie balto dangtelio pritvirtintą kamštelį (A).
4. Atsargiai įsukite švirkštą į flakoną su milteliais (B).
5. Padėkite flakoną ant kieto, neslidaus paviršiaus ir viena ranka tvirtai jį laikykite. Tuomet nykščiu ir smiliumi (C) stipriai spauskite švirkšto gale esančią pirštams skirtą plokštelę, kol plokštelė pasieks viršutinį Bio-Set kraštą. Tuomet sistema bus paruošta (D).
6. Pritvirtinkite stūmoklį prie švirkšto įsukdami jį į guminį kamštelį (E).
7. Lėtai spausdami švirkšto stūmoklį žemyn suleiskite tirpiklį (F).
8. Ištirpinkite miltelius švelniai sukiudami flakoną. Nekratykite flakono! Prieš vartodami įsitikinkite, kad milteliai visiškai ištirpo. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių (G).
9. Apverskite buteliuką su švirkštu ir perpilkite tirpalą į švirkštą, lėtai ir atsargiai ištraukdami stūmoklį (H). Įsitikinkite, kad į švirkštą įtrauktas visas flakono turinys.
10. Uždėkite varžtą. Pasirinkite injekcijos vietą, nuvalykite odą spirito tamponu ir dezinfekuokite injekcijos vietą, laikydamiesi gydytojo nurodymų. Įdurkite adatą į veną ir saugiai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
11. Atsukite švirkštą nuo flakono (I).
12. Pritvirtinkite švirkštą prie venepunkcijos rinkinio prisukdami pagal laikrodžio rodyklę ir įsitikinkite, kad į švirkštą nepateko kraujas (J).
13. Nuimkite varžtą!

14. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis turi būti paremtas paciento reakcija, bet neturi viršyti 2 ml/min. maksimalaus injekcijos greičio).
15. Jei reikalinga papildoma dozė, nuimkite tuščią švirkštą sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę. Paruoškite reikiamą preparato kiekį, pakartodami 2–9 punktuose nurodytus veiksmus, naudodami naują švirkštą ir pritvirtinkite jį prie venepunkcijos rinkinio.
16. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Prispauskite tamponą prie injekcijos vietos ant ištiestos rankos ir palaikykite maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti KOGENATE Bayer 2000 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai, atsižvelgdamas į konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą KOGENATE Bayer 2000 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nepasitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant KOGENATE Bayer taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę KOGENATE Bayer 2000 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia KOGENATE Bayer 2000 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti KOGENATE Bayer 2000 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti KOGENATE Bayer 2000 TV

Negalima nustoti vartoti KOGENATE Bayer nepasitarus su gydytoju.

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiais šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuls);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių iš šių linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 2000 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KOGENATE Bayer 2000 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80 ir sacharozė (žr. 2 skyriaus pabaigą).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

KOGENATE Bayer 2000 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

KOGENATE Bayer 2000 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje KOGENATE Bayer 2000 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

KOGENATE Bayer 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KOGENATE Bayer 3000 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 3000 TV
3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 3000 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 3000 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KOGENATE Bayer 3000 TV ir kam jis vartojamas

KOGENATE Bayer 3000 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

KOGENATE Bayer skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga preparato vartoti negalima.

Kiekvienoje KOGENATE Bayer 3000 TV pakuotėje yra flakonas su *Bio-Set* perpilimo įtaisu ir užpildytas švirkštas su atskiru stūmokliu, taip pat venepunkcijos rinkinys (injekcijai į veną), du spiritu suvilgyti tamponai, du sausi tamponai ir du pleistrai.

Flakone yra sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabalėliai. Užpildytame švirkšte yra injekcinis vanduo, skirtas flakono turiniui ruošti.

Flakone su milteliais yra 3000 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 600 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 3000 TV

KOGENATE Bayer 3000 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti KOGENATE Bayer 3000 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpuls, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių ir gydytojas norės atlikti tyrimus tam patikrinti. VIII faktoriaus inhibitoriai – tai kraujyje esantys antikūnai, blokuojantys VIII faktoriaus poveikį ir mažinantys VIII faktoriaus efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei KOGENATE Bayer skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir KOGENATE Bayer 3000 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

KOGENATE Bayer poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gėbėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

KOGENATE Bayer 3000 TV sudėtyje yra natrio

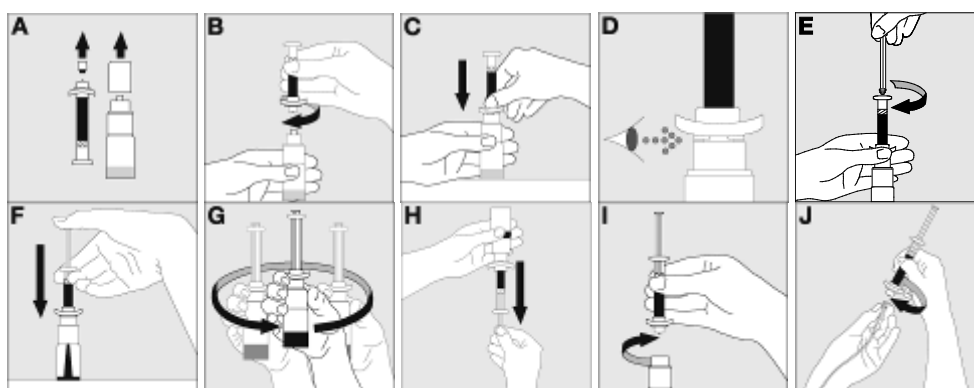
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 3000 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštas preparatas turi būti per 3 valandas suvartotas.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik preparatui ruošti ir vartoti skirtas medicinines priemones (miltelių flakoną su Bio-Set įtaisu, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), kurios yra kiekvienoje šio vaisto pakuotėje. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.

- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. Filtruoti reikia vadovaujantis toliau aprašytais ruošimo ir (arba) suleidimo veiksmais. Naudokite pateiktą venepunkcijos rinkinį, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei pateikto venepunkcijos rinkinio naudoti negalite, naudokite atskirą filtrą, suderinamą su KOGENATE Bayer. Šie suderinami filtrai sudaryti iš *Luer* adapterio tipo poliakrilinio korpuso, kuriame įtaisytas poliamido tinklelis su 5–20 mikrometrų akutėmis.
- Nenaudokite pateikto venepunkcijos rinkinio kraujui imti, nes jame yra įtaisytas filtras. Jei prieš infuziją reikia paaimti kraujo, naudokite leidimo rinkinį be filtro, tada infuzuokite KOGENATE Bayer per injekcinį filtrą. Jeigu kiltų klausimų apie KOGENATE Bayer ir suderinamus atskirus filtrus, kreipkitės į gydytoją.
- Šio vaisto **negalima** maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Ruošimas ir vartojimas



1. Gerai nuplaukite rankas šiltu vandeniu ir muilu. Tirpalas turi būti ruošiamas ant švaraus ir sauso paviršiaus.
2. Rankose sušildykite neatidarytą flakoną su milteliais ir tirpiklio švirkštą kol jie bus tokie šilti kaip Jūsų rankos. Medžiaga neturi būti šiltesnė už kūno temperatūrą (neturi viršyti 37 °C). Jei reikia, nuvalykite flakoną, kad būtų sausas.
3. Nuimkite nuo flakono su milteliais dangtelį kelis kartus švelniai judindami jį į šonus ir kartu traukdami į viršų. Nuimkite nuo švirkšto prie balto dangtelio pritvirtintą kamštelį (A).
4. Atsargiai įsukite švirkštą į flakoną su milteliais (B).
5. Padėkite flakoną ant kieto, neslidaus paviršiaus ir viena ranka tvirtai jį laikykite. Tuomet nykščiu ir smiliumi (C) stipriai spauskite švirkšto gale esančią pirštams skirtą plokštelę, kol plokštelė pasieks viršutinį Bio-Set kraštą. Tuomet sistema bus paruošta (D).
6. Pritvirtinkite stūmoklį prie švirkšto įsukdami jį į guminį kamštelį (E).
7. Lėtai spausdami švirkšto stūmoklį žemyn suleiskite tirpiklį (F).
8. Ištirpinkite miltelius švelniai sukiudami flakoną. Nekratykite flakono! Prieš vartodami įsitikinkite, kad milteliai visiškai ištirpo. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių (G).
9. Apverskite buteliuką su švirkštu ir perpilkite tirpalą į švirkštą, lėtai ir atsargiai ištraukdami stūmoklį (H). Įsitikinkite, kad į švirkštą įtrauktas visas flakono turinys.
10. Uždėkite varžtą. Pasirinkite injekcijos vietą, nuvalykite odą spirito tamponu ir dezinfekuokite injekcijos vietą, laikydamiesi gydytojo nurodymų. Įdurkite adatą į veną ir saugiai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
11. Atsukite švirkštą nuo flakono (I).
12. Pritvirtinkite švirkštą prie venepunkcijos rinkinio prisukdami pagal laikrodžio rodyklę ir įsitikinkite, kad į švirkštą nepateko kraujas (J).
13. Nuimkite varžtą!

14. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis turi būti paremtas paciento reakcija, bet neturi viršyti 2 ml/min. maksimalaus injekcijos greičio).
15. Jei reikalinga papildoma dozė, nuimkite tuščią švirkštą sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę. Paruoškite reikiamą preparato kiekį, pakartodami 2–9 punktuose nurodytus veiksmus, naudodami naują švirkštą ir pritvirtinkite jį prie venepunkcijos rinkinio.
16. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Prispauskite tamponą prie injekcijos vietos ant ištiestos rankos ir palaikykite maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti KOGENATE Bayer 3000 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai, atsižvelgdamas į konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą KOGENATE Bayer 3000 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nepasitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant KOGENATE Bayer taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę KOGENATE Bayer 3000 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia KOGENATE Bayer 3000 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti KOGENATE Bayer 3000 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti KOGENATE Bayer 3000 TV

Negalima nustoti vartoti KOGENATE Bayer nepasitarus su gydytoju.

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiais šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuls);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių iš šių linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 3000 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KOGENATE Bayer 3000 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80 ir sacharozė (žr. 2 skyriaus pabaigą).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

KOGENATE Bayer 3000 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

KOGENATE Bayer 3000 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje KOGENATE Bayer 3000 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

KOGENATE Bayer 250 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KOGENATE Bayer 250 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 250 TV
3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 250 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 250 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KOGENATE Bayer 250 TV ir kam jis vartojamas

KOGENATE Bayer 250 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

KOGENATE Bayer skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga preparato vartoti negalima.

Kiekvienoje KOGENATE Bayer 250 TV pakuotėje yra flakonas ir užpildytas švirkštas su atskiru stūmokliu, taip pat flakono adapteris, venepunkcijos rinkinys (injekcijai į veną), du spiritu suvilgyti tamponai, du sausi tamponai ir du pleistrai.

Flakone yra sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabalėliai. Užpildytame švirkšte yra injekcinis vanduo, skirtas flakono turiniui ruošti.

Flakone su milteliais yra 250 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 100 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 250 TV

KOGENATE Bayer 250 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti KOGENATE Bayer 250 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpuls, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių ir gydytojas norės atlikti tyrimus tam patikrinti. VIII faktoriaus inhibitoriai – tai kraujyje esantys antikūnai, blokuojantys VIII faktoriaus poveikį ir mažinantys VIII faktoriaus efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei KOGENATE Bayer skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir KOGENATE Bayer 250 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

KOGENATE Bayer poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

KOGENATE Bayer 250 TV sudėtyje yra natrio

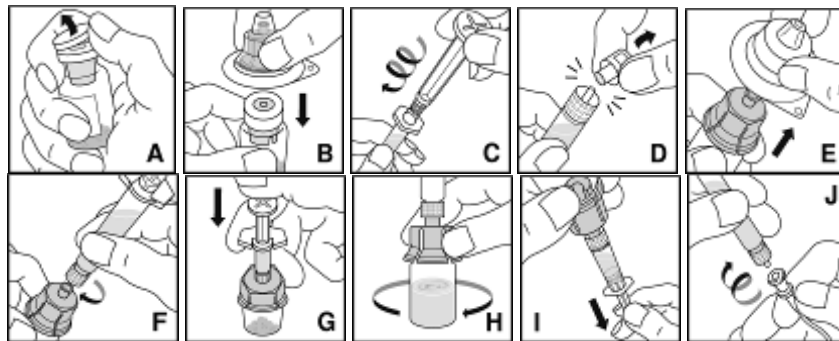
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 250 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštas preparatas turi būti per 3 valandas suvartotas.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik preparatui ruošti ir vartoti skirtas medicinines priemones (flakono adapterį, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), kurios yra kiekvienoje šio vaisto pakuotėje. Jei pakuotė atidaryta ar pažeista, nevartokite šios medicininės priemonės. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.

- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. **Filtruojama naudojant buteliukų adapterį.**
- Šio vaisto **negalima** maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Ruošimas ir vartojimas



1. Gerai nuplaukite rankas šiltu vandeniu ir muilu.
2. Rankose sušildykite neatidarytą flakoną su milteliais ir tirpiklio švirkštą, kol jie bus tokie šilti kaip Jūsų rankos. Medžiaga neturi būti šiltesnė už kūno temperatūrą (neturi viršyti 37 °C). Jei reikia, nuvalykite flakoną, kad būtų sausas.
3. Nuimkite nuo flakono dangtelį (A) ir nuvalykite guminį kamštį steriliu tamponu (arba užpurškite antiseptiko).
4. Padėkite flakoną ant kieto, neslidaus paviršiaus. Nuplėškite popierinę pakuotę nuo plastikinio flakono adapterio laikiklio. Neišimkite adapterio iš plastikinio laikiklio. Laikydami už laikiklio, uždėkite adapterį ant flakono ir tvirtai užspauskite (B). Adapteris turi užsikabinti už flakono dangtelio. Kol kas nenuimkite adapterio laikiklio.
5. Laikykite švirkštą su injekcijoms skirtu steriliu vandeniu stačiai, paimkite už stūmoklio kotelio, kaip parodyta paveikslėlyje, ir pritvirtinkite kotelį, sukdami jį pagal laikrodžio rodyklę į susriegtą kamštuką (C).
6. Laikydami švirkštą už korpuso, nulaužkite dangtelį nuo viršūnėlės (D). Nelieskite švirkšto viršūnėlės rankomis ar kuo kitu. Padėkite švirkštą tolesniam naudojimui.
7. Dabar nuimkite ir išmeskite adapterio laikiklį (E).
8. Pritvirtinkite pripildytą švirkštą prie susriegto flakono adapterio, sukdami pagal laikrodžio rodyklę (F).
9. Lėtai spausdami švirkšto stūmoklį žemyn suleiskite tirpiklį (G).
10. Ištirpinkite miltelius švelniai sukiudami flakoną (H). Nekratykite flakono! Prieš vartodami įsitikinkite, kad milteliai visiškai ištirpo. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių.
11. Laikykite flakoną taip, kad jis būtų virš adapterio ir švirkšto (I). Pripildykite švirkštą, lėtai ir atsargiai ištraukdami stūmoklį. Įsitikinkite, kad iš švirkštą įtrauktas visas flakono turinys.
12. Uždėkite varžtą.
13. Pasirinkite injekcijos vietą ir dezinfekuokite ją.
14. Įdurkite adatą į veną ir saugiai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
15. Nekeisdami stūmoklio padėties, nuimkite švirkštą nuo flakono adapterio (pastarasis turi likti pritvirtintas prie flakono). Pritvirtinkite švirkštą prie venepunkcijos rinkinio ir įsitikinkite, kad į švirkštą nepateko kraujas (J).
16. Nuimkite varžtą.
17. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).
18. Jei reikalinga papildoma dozė, pritvirtinkite naujai paruoštą švirkštą.
19. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Prispauskite tamponą prie injekcijos vietos ant ištiestos rankos ir palaikykite maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti KOGENATE Bayer 250 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą, reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai, atsižvelgdamas į konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą KOGENATE Bayer 250 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofiliją A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nepasitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant KOGENATE Bayer taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę KOGENATE Bayer 250 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia KOGENATE Bayer 250 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti KOGENATE Bayer 250 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti KOGENATE Bayer 250 TV

Negalima nustoti vartoti KOGENATE Bayer nepasitarus su gydytoju.

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiais šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuls);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių iš šių linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 250 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KOGENATE Bayer 250 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80 ir sacharozė (žr. 2 skyriaus pabaigą).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

KOGENATE Bayer 250 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

KOGENATE Bayer 250 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje KOGENATE Bayer 250 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

KOGENATE Bayer 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KOGENATE Bayer 500 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 500 TV
3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 500 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 500 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KOGENATE Bayer 500 TV ir kam jis vartojamas

KOGENATE Bayer 500 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

KOGENATE Bayer skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga preparato vartoti negalima.

Kiekvienoje KOGENATE Bayer 500 TV pakuotėje yra flakonas ir užpildytas švirkštas su atskiru stūmokliu, taip pat flakono adapteris, venepunkcijos rinkinys (injekcijai į veną), du spiritu suvilgyti tamponai, du sausi tamponai ir du pleistrai.

Flakone yra sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabalėliai. Užpildytame švirkšte yra injekcinis vanduo, skirtas flakono turiniui ruošti.

Flakone su milteliais yra 500 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 200 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 500 TV

KOGENATE Bayer 500 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti KOGENATE Bayer 500 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpuls, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių ir gydytojas norės atlikti tyrimus tam patikrinti. VIII faktoriaus inhibitoriai – tai kraujyje esantys antikūnai, blokuojantys VIII faktoriaus poveikį ir mažinantys VIII faktoriaus efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei KOGENATE Bayer skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir KOGENATE Bayer 500 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

KOGENATE Bayer poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

KOGENATE Bayer 500 TV sudėtyje yra natrio

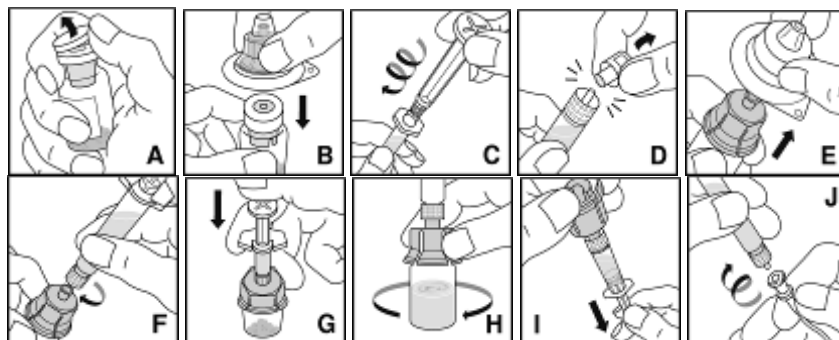
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 500 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštas preparatas turi būti per 3 valandas suvartotas.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik preparatui ruošti ir vartoti skirtas medicinines priemones (flakono adapterį, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), kurios yra kiekvienoje šio vaisto pakuotėje. Jei pakuotė atidaryta ar pažeista, nevartokite šios medicininės priemonės. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.

- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. **Filtruojama naudojant buteliukų adapterį.**
- Šio vaisto **negalima** maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Ruošimas ir vartojimas



1. Gerai nuplaukite rankas šiltu vandeniu ir muilu.
2. Rankose sušildykite neatidarytą flakoną su milteliais ir tirpiklio švirkštą, kol jie bus tokie šilti kaip Jūsų rankos. Medžiaga neturi būti šiltesnė už kūno temperatūrą (neturi viršyti 37 °C). Jei reikia, nuvalykite flakoną, kad būtų sausas.
3. Nuimkite nuo flakono dangtelį (A) ir nuvalykite guminį kamštį steriliu tamponu (arba užpurškite antiseptiko).
4. Padėkite flakoną ant kieto, neslidaus paviršiaus. Nuplėškite popierinę pakuotę nuo plastikinio flakono adapterio laikiklio. Neišimkite adapterio iš plastikinio laikiklio. Laikydami už laikiklio, uždėkite adapterį ant flakono ir tvirtai užspauskite (B). Adapteris turi užsikabinti už flakono dangtelio. Kol kas nenuimkite adapterio laikiklio.
5. Laikykite švirkštą su injekcijoms skirtu steriliu vandeniu stačiai, paimkite už stūmoklio kotelio, kaip parodyta paveikslėlyje, ir pritvirtinkite kotelį, sukdami jį pagal laikrodžio rodyklę į susriegtą kamštuką (C).
6. Laikydami švirkštą už korpuso, nulaužkite dangtelį nuo viršūnėlės (D). Nelieskite švirkšto viršūnėlės rankomis ar kuo kitu. Padėkite švirkštą tolesniam naudojimui.
7. Dabar nuimkite ir išmeskite adapterio laikiklį (E).
8. Pritvirtinkite pripildytą švirkštą prie susriegto flakono adapterio, sukdami pagal laikrodžio rodyklę (F).
9. Lėtai spausdami švirkšto stūmoklį žemyn suleiskite tirpiklį (G).
10. Ištirpinkite miltelius švelniai sukiudami flakoną (H). Nekratykite flakono! Prieš vartodami įsitikinkite, kad milteliai visiškai ištirpo. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių.
11. Laikykite flakoną taip, kad jis būtų virš adapterio ir švirkšto (I). Pripildykite švirkštą, lėtai ir atsargiai ištraukdami stūmoklį. Įsitikinkite, kad iš švirkštą įtrauktas visas flakono turinys.
12. Uždėkite varžtą.
13. Pasirinkite injekcijos vietą ir dezinfekuokite ją.
14. Įdurkite adatą į veną ir saugiai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
15. Nekeisdami stūmoklio padėties, nuimkite švirkštą nuo flakono adapterio (pastarasis turi likti pritvirtintas prie flakono). Pritvirtinkite švirkštą prie venepunkcijos rinkinio ir įsitikinkite, kad į švirkštą nepateko kraujas (J).
16. Nuimkite varžtą.
17. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).
18. Jei reikalinga papildoma dozė, pritvirtinkite naujai paruoštą švirkštą.
19. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Prispauskite tamponą prie injekcijos vietos ant ištiestos rankos ir palaikykite maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti KOGENATE Bayer 500 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą, reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai, atsižvelgdamas į konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą KOGENATE Bayer 500 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nepasitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant KOGENATE Bayer taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę KOGENATE Bayer 500 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia KOGENATE Bayer 500 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti KOGENATE Bayer 500 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti KOGENATE Bayer 500 TV

Negalima nustoti vartoti KOGENATE Bayer nepasitarus su gydytoju.

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiais šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuls);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių iš šių linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 500 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KOGENATE Bayer 500 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80 ir sacharozė (žr. 2 skyriaus pabaigą).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

KOGENATE Bayer 500 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

KOGENATE Bayer 500 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje KOGENATE Bayer 500 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

KOGENATE Bayer 1000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KOGENATE Bayer 1000 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 1000 TV
3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 1000 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 1000 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KOGENATE Bayer 1000 TV ir kam jis vartojamas

KOGENATE Bayer 1000 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

KOGENATE Bayer skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga preparato vartoti negalima.

Kiekvienoje KOGENATE Bayer 1000 TV pakuotėje yra flakonas ir užpildytas švirkštas su atskiru stūmokliu, taip pat flakono adapteris, venepunkcijos rinkinys (injekcijai į veną), du spiritu suvilgyti tamponai, du sausi tamponai ir du pleistrai.

Flakone yra sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabalėliai. Užpildytame švirkšte yra injekcinis vanduo, skirtas flakono turiniui ruošti.

Flakone su milteliais yra 1000 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 400 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 1000 TV

KOGENATE Bayer 1000 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti KOGENATE Bayer 1000 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpuls, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių ir gydytojas norės atlikti tyrimus tam patikrinti. VIII faktoriaus inhibitoriai – tai kraujyje esantys antikūnai, blokuojantys VIII faktoriaus poveikį ir mažinantys VIII faktoriaus efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei KOGENATE Bayer skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir KOGENATE Bayer 1000 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

KOGENATE Bayer poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

KOGENATE Bayer 1000 TV sudėtyje yra natrio

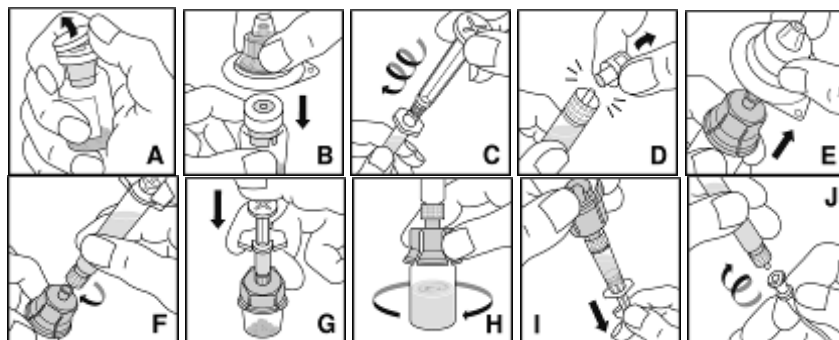
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 1000 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštas preparatas turi būti per 3 valandas suvartotas.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik preparatui ruošti ir vartoti skirtas medicinines priemones (flakono adapterį, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), kurios yra kiekvienoje šio vaisto pakuotėje. Jei pakuotė atidaryta ar pažeista, nevartokite šios medicininės priemonės. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.

- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. **Filtruojama naudojant buteliukų adapterį.**
- Šio vaisto **negalima** maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Ruošimas ir vartojimas



1. Gerai nuplaukite rankas šiltu vandeniu ir muilu.
2. Rankose sušildykite neatidarytą flakoną su milteliais ir tirpiklio švirkštą, kol jie bus tokie šilti kaip Jūsų rankos. Medžiaga neturi būti šiltesnė už kūno temperatūrą (neturi viršyti 37 °C). Jei reikia, nuvalykite flakoną, kad būtų sausas.
3. Nuimkite nuo flakono dangtelį (A) ir nuvalykite guminį kamštį steriliu tamponu (arba užpurškite antiseptiko).
4. Padėkite flakoną ant kieto, neslidaus paviršiaus. Nuplėškite popierinę pakuotę nuo plastikinio flakono adapterio laikiklio. Neišimkite adapterio iš plastikinio laikiklio. Laikydami už laikiklio, uždėkite adapterį ant flakono ir tvirtai užspauskite (B). Adapteris turi užsikabinti už flakono dangtelio. Kol kas nenuimkite adapterio laikiklio.
5. Laikykite švirkštą su injekcijoms skirtu steriliu vandeniu stačiai, paimkite už stūmoklio kotelio, kaip parodyta paveikslėlyje, ir pritvirtinkite kotelį, sukdami jį pagal laikrodžio rodyklę į susriegtą kamštuką (C).
6. Laikydami švirkštą už korpuso, nulaužkite dangtelį nuo viršūnėlės (D). Nelieskite švirkšto viršūnėlės rankomis ar kuo kitu. Padėkite švirkštą tolesniam naudojimui.
7. Dabar nuimkite ir išmeskite adapterio laikiklį (E).
8. Pritvirtinkite pripildytą švirkštą prie susriegto flakono adapterio, sukdami pagal laikrodžio rodyklę (F).
9. Lėtai spausdami švirkšto stūmoklį žemyn suleiskite tirpiklį (G).
10. Ištirpinkite miltelius švelniai sukiudami flakoną (H). Nekratykite flakono! Prieš vartodami įsitikinkite, kad milteliai visiškai ištirpo. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių.
11. Laikykite flakoną taip, kad jis būtų virš adapterio ir švirkšto (I). Pripildykite švirkštą, lėtai ir atsargiai ištraukdami stūmoklį. Įsitikinkite, kad iš švirkštą įtrauktas visas flakono turinys.
12. Uždėkite varžtą.
13. Pasirinkite injekcijos vietą ir dezinfekuokite ją.
14. Įdurkite adatą į veną ir saugiai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
15. Nekeisdami stūmoklio padėties, nuimkite švirkštą nuo flakono adapterio (pastarasis turi likti pritvirtintas prie flakono). Pritvirtinkite švirkštą prie venepunkcijos rinkinio ir įsitikinkite, kad į švirkštą nepateko kraujas (J).
16. Nuimkite varžtą.
17. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).
18. Jei reikalinga papildoma dozė, pritvirtinkite naujai paruoštą švirkštą.
19. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Prispauskite tamponą prie injekcijos vietos ant ištiestos rankos ir palaikykite maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti KOGENATE Bayer 1000 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą, reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai, atsižvelgdamas į konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą KOGENATE Bayer 1000 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nepasitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant KOGENATE Bayer taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę KOGENATE Bayer 1000 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia KOGENATE Bayer 1000 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti KOGENATE Bayer 1000 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti KOGENATE Bayer 1000 TV

Negalima nustoti vartoti KOGENATE Bayer nepasitarus su gydytoju.

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiais šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuls);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių į tai linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 1000 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KOGENATE Bayer 1000 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80 ir sacharozė (žr. 2 skyriaus pabaigą).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

KOGENATE Bayer 1000 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

KOGENATE Bayer 1000 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje KOGENATE Bayer 1000 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

KOGENATE Bayer 2000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KOGENATE Bayer 2000 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 2000 TV
3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 2000 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 2000 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KOGENATE Bayer 2000 TV ir kam jis vartojamas

KOGENATE Bayer 2000 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

KOGENATE Bayer skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga preparato vartoti negalima.

Kiekvienoje KOGENATE Bayer 2000 TV pakuotėje yra flakonas ir užpildytas švirkštas su atskiru stūmokliu, taip pat flakono adapteris, venepunkcijos rinkinys (injekcijai į veną), du spiritu suvilgyti tamponai, du sausi tamponai ir du pleistrai.

Flakone yra sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabalėliai. Užpildytame švirkšte yra injekcinis vanduo, skirtas flakono turiniui ruošti.

Flakone su milteliais yra 2000 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 400 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 2000 TV

KOGENATE Bayer 2000 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti KOGENATE Bayer 2000 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpuls, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių ir gydytojas norės atlikti tyrimus tam patikrinti. VIII faktoriaus inhibitoriai – tai kraujyje esantys antikūnai, blokuojantys VIII faktoriaus poveikį ir mažinantys VIII faktoriaus efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei KOGENATE Bayer skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir KOGENATE Bayer 2000 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

KOGENATE Bayer poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

KOGENATE Bayer 2000 TV sudėtyje yra natrio

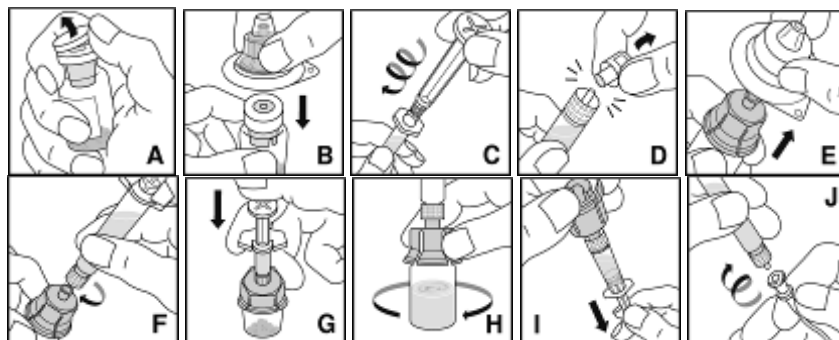
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 2000 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštas preparatas turi būti per 3 valandas suvartotas.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik preparatui ruošti ir vartoti skirtas medicinines priemones (flakono adapterį, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), kurios yra kiekvienoje šio vaisto pakuotėje. Jei pakuotė atidaryta ar pažeista, nevartokite šios medicininės priemonės. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.

- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. **Filtruojama naudojant buteliukų adapterį.**
- Šio vaisto **negalima** maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Ruošimas ir vartojimas



1. Gerai nuplaukite rankas šiltu vandeniu ir muilu.
2. Rankose sušildykite neatidarytą flakoną su milteliais ir tirpiklio švirkštą, kol jie bus tokie šilti kaip Jūsų rankos. Medžiaga neturi būti šiltesnė už kūno temperatūrą (neturi viršyti 37 °C). Jei reikia, nuvalykite flakoną, kad būtų sausas.
3. Nuimkite nuo flakono dangtelį (A) ir nuvalykite guminį kamštį steriliu tamponu (arba užpurškite antiseptiku).
4. Padėkite flakoną ant kieto, neslidaus paviršiaus. Nuplėškite popierinę pakuotę nuo plastikinio flakono adapterio laikiklio. Neišimkite adapterio iš plastikinio laikiklio. Laikydami už laikiklio, uždėkite adapterį ant flakono ir tvirtai užspauskite (B). Adapteris turi užsikabinti už flakono dangtelio. Kol kas nenuimkite adapterio laikiklio.
5. Laikykite švirkštą su injekcijoms skirtu steriliu vandeniu stačiai, paimkite už stūmoklio kotelio, kaip parodyta paveikslėlyje, ir pritvirtinkite kotelį, sukdami jį pagal laikrodžio rodyklę į susriegtą kamštuką (C).
6. Laikydami švirkštą už korpuso, nulaužkite dangtelį nuo viršūnėlės (D). Nelieskite švirkšto viršūnėlės rankomis ar kuo kitu. Padėkite švirkštą tolesniam naudojimui.
7. Dabar nuimkite ir išmeskite adapterio laikiklį (E).
8. Pritvirtinkite pripildytą švirkštą prie susriegto flakono adapterio, sukdami pagal laikrodžio rodyklę (F).
9. Lėtai spausdami švirkšto stūmoklį žemyn suleiskite tirpiklį (G).
10. Ištirpinkite miltelius švelniai sukiudami flakoną (H). Nekratykite flakono! Prieš vartodami įsitikinkite, kad milteliai visiškai ištirpo. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių.
11. Laikykite flakoną taip, kad jis būtų virš adapterio ir švirkšto (I). Pripildykite švirkštą, lėtai ir atsargiai ištraukdami stūmoklį. Įsitikinkite, kad iš švirkštą įtrauktas visas flakono turinys.
12. Uždėkite varžtą.
13. Pasirinkite injekcijos vietą ir dezinfekuokite ją.
14. Įdurkite adatą į veną ir saugiai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
15. Nekeisdami stūmoklio padėties, nuimkite švirkštą nuo flakono adapterio (pastarasis turi likti pritvirtintas prie flakono). Pritvirtinkite švirkštą prie venepunkcijos rinkinio ir įsitikinkite, kad į švirkštą nepateko kraujas (J).
16. Nuimkite varžtą.
17. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).
18. Jei reikalinga papildoma dozė, pritvirtinkite naujai paruoštą švirkštą.
19. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Prispauskite tamponą prie injekcijos vietos ant ištiestos rankos ir palaikykite maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti KOGENATE Bayer 2000 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą, reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai, atsižvelgdamas į konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą KOGENATE Bayer 2000 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nepasitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant KOGENATE Bayer taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę KOGENATE Bayer 2000 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia KOGENATE Bayer 2000 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti KOGENATE Bayer 2000 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti KOGENATE Bayer 2000 TV

Negalima nustoti vartoti KOGENATE Bayer nepasitarus su gydytoju.

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiais šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuls);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių į tai linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 2000 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KOGENATE Bayer 2000 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80 ir sacharozė (žr. 2 skyriaus pabaigą).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

KOGENATE Bayer 2000 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

KOGENATE Bayer 2000 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje KOGENATE Bayer 2000 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Simi: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

KOGENATE Bayer 3000 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra KOGENATE Bayer 3000 TV ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 3000 TV
3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 3000 TV
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 3000 TV
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra KOGENATE Bayer 3000 TV ir kam jis vartojamas

KOGENATE Bayer 3000 TV sudėtyje yra veiklioji medžiaga rekombinantinis žmogaus VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa).

KOGENATE Bayer skirtas suaugusiųjų, paauglių ir įvairaus amžiaus vaikų, sergančių hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu), kraujavimų gydymui ir profilaktikai.

Šiame preparate nėra Willebrando faktoriaus, todėl sergant Willebrando liga preparato vartoti negalima.

Kiekvienoje KOGENATE Bayer 3000 TV pakuotėje yra flakonas ir užpildytas švirkštas su atskiru stūmokliu, taip pat flakono adapteris, venepunkcijos rinkinys (injekcijai į veną), du spiritu suvilgyti tamponai, du sausi tamponai ir du pleistrai.

Flakone yra sausi balti ar gelsvi milteliai arba gabalėliai. Užpildytame švirkšte yra injekcinis vanduo, skirtas flakono turiniui ruošti.

Flakone su milteliais yra 3000 TV (tarptautinių vienetų) oktokogo alfa. Ištirpinus injekciniame vandenyje, kiekviename flakone yra 600 TV/ml oktokogo alfa.

2. Kas žinotina prieš vartojant KOGENATE Bayer 3000 TV

KOGENATE Bayer 3000 TV vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje ir 2 skyriaus pabaigoje*);
- jeigu yra alergija pelių ar žiurkėnų baltymui.

Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti KOGENATE Bayer 3000 TV.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- Jeigu pajutote spaudimą krūtinėje, galvos svaigimą, silpnumą ar atsiranda alpuls, tai gali būti reta sunki, staigi alerginė reakcija (dar vadinama anafilaksine reakcija) į šį vaistą. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti vaisto vartojimą ir kreiptis į gydytoją.
- Jūsų gydytojas gali atlikti tyrimus, kad įsitikintų, jog dabartinė šio vaisto dozė yra pakankama reikiamam VIII faktoriaus kiekiui užtikrinti.
- Jei vartojant įprastą šio vaisto dozę kraujavimas nesustoja, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Galbūt atsirado VIII faktoriaus inhibitorių ir gydytojas norės atlikti tyrimus tam patikrinti. VIII faktoriaus inhibitoriai – tai kraujyje esantys antikūnai, blokuojantys VIII faktoriaus poveikį ir mažinantys VIII faktoriaus efektyvumą išvengiant kraujavimo ir jį stabdant.
- Jei anksčiau Jums buvo atsiradę VIII faktoriaus inhibitorių ir keičiate VIII faktoriaus preparatus, yra rizika, kad inhibitorių Jums vėl atsiras.
- Jeigu nustatyta, kad Jūs sergate širdies liga arba kad Jums yra širdies ligos rizika, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.
- Jei KOGENATE Bayer skyrimui Jums bus reikalingas centrinės venos kateteris (CVK), gydytojas turi atsižvelgti į su CVK susijusių komplikacijų, įskaitant vietines infekcijas, bakterijas kraujyje (bakteremiją) ir kraujo krešulio susidarymą kraujagyslėje (trombozę) kateterio įvedimo vietoje, riziką.

Kiti vaistai ir KOGENATE Bayer 3000 TV

Sąveika su kitais vaistais nežinoma. Tačiau jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

KOGENATE Bayer poveikio vaisingumui bei vartojimo nėštumo ir žindymo metu patirties nėra. Todėl jei esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

KOGENATE Bayer 3000 TV sudėtyje yra natrio

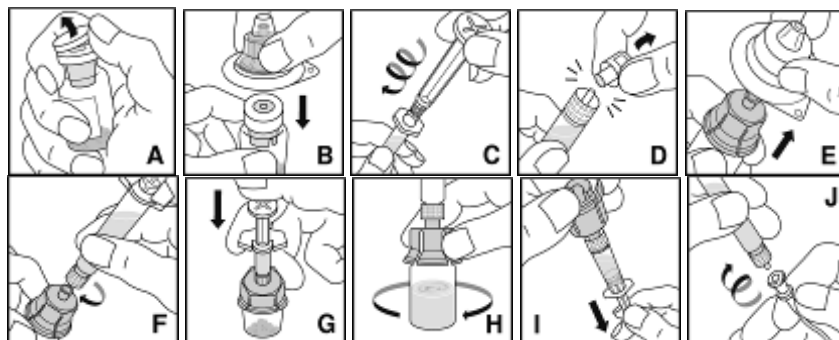
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 23 mg natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti KOGENATE Bayer 3000 TV

- Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas yra skirtas leisti tik į veną; paruoštas preparatas turi būti per 3 valandas suvartotas.
- Ruošti ir vartoti reikia laikantis aseptikos reikalavimų (švariai, kad nepatektų mikroorganizmų). Naudokite tik preparatui ruošti ir vartoti skirtas medicinines priemones (flakono adapterį, tirpikliu užpildytą švirkštą ir venepunkcijos rinkinį), kurios yra kiekvienoje šio vaisto pakuotėje. Jei pakuotė atidaryta ar pažeista, nevartokite šios medicininės priemonės. Jei šių komponentų naudoti negalima, kreipkitės į gydytoją. Jei bent vienas pakuotės komponentas yra atidarytas ar pažeistas, jo naudoti negalima.

- Paruoštą preparatą prieš vartojant turite filtruoti, kad būtų pašalintos tirpale galinčios būti dalelės. **Filtruojama naudojant buteliukų adapterį.**
- Šio vaisto **negalima** maišyti su kitais infuziniais tirpalais. Visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas, taip pat vadovaukitės toliau pateiktomis rekomendacijomis.

Ruošimas ir vartojimas



1. Gerai nuplaukite rankas šiltu vandeniu ir muilu.
2. Rankose sušildykite neatidarytą flakoną su milteliais ir tirpiklio švirkštą, kol jie bus tokie šilti kaip Jūsų rankos. Medžiaga neturi būti šiltesnė už kūno temperatūrą (neturi viršyti 37 °C). Jei reikia, nuvalykite flakoną, kad būtų sausas.
3. Nuimkite nuo flakono dangtelį (A) ir nuvalykite guminį kamštį steriliu tamponu (arba užpurškite antiseptiku).
4. Padėkite flakoną ant kieto, neslidaus paviršiaus. Nuplėškite popierinę pakuotę nuo plastikinio flakono adapterio laikiklio. Neišimkite adapterio iš plastikinio laikiklio. Laikydami už laikiklio, uždėkite adapterį ant flakono ir tvirtai užspauskite (B). Adapteris turi užsikabinti už flakono dangtelio. Kol kas nenuimkite adapterio laikiklio.
5. Laikykite švirkštą su injekcijoms skirtu steriliu vandeniu stačiai, paimkite už stūmoklio kotelio, kaip parodyta paveikslėlyje, ir pritvirtinkite kotelį, sukdami jį pagal laikrodžio rodyklę į susriegtą kamštuką (C).
6. Laikydami švirkštą už korpuso, nulaužkite dangtelį nuo viršūnėlės (D). Nelieskite švirkšto viršūnėlės rankomis ar kuo kitu. Padėkite švirkštą tolesniam naudojimui.
7. Dabar nuimkite ir išmeskite adapterio laikiklį (E).
8. Pritvirtinkite pripildytą švirkštą prie susriegto flakono adapterio, sukdami pagal laikrodžio rodyklę (F).
9. Lėtai spausdami švirkšto stūmoklį žemyn suleiskite tirpiklį (G).
10. Ištirpinkite miltelius švelniai sukiudami flakoną (H). Nekratykite flakono! Prieš vartodami įsitikinkite, kad milteliai visiškai ištirpo. Prieš vartojant apžiūrėkite, ar nėra dalelių ir ar nepakitusi spalva. Nevartokite tirpalų, jei jie yra drumsti ar juose yra matomų dalelių.
11. Laikykite flakoną taip, kad jis būtų virš adapterio ir švirkšto (I). Pripildykite švirkštą, lėtai ir atsargiai ištraukdami stūmoklį. Įsitikinkite, kad iš švirkšto įtrauktas visas flakono turinys.
12. Uždėkite varžtą.
13. Pasirinkite injekcijos vietą ir dezinfekuokite ją.
14. Įdurkite adatą į veną ir saugiai pritvirtinkite venepunkcijos rinkinį pleistru.
15. Nekeisdami stūmoklio padėties, nuimkite švirkštą nuo flakono adapterio (pastarasis turi likti pritvirtintas prie flakono). Pritvirtinkite švirkštą prie venepunkcijos rinkinio ir įsitikinkite, kad į švirkštą nepateko kraujas (J).
16. Nuimkite varžtą.
17. Kontroliuodami adatos padėtį, per kelias minutes suleiskite tirpalą į veną. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).
18. Jei reikalinga papildoma dozė, pritvirtinkite naujai paruoštą švirkštą.
19. Jei papildomos dozės nereikia, nuimkite venepunkcijos rinkinį ir ištraukite švirkštą. Prispauskite tamponą prie injekcijos vietos ant ištiesios rankos ir palaikykite maždaug 2 minutes. Uždėkite ant žaizdos nedidelį spaudžiamąjį tvarstį.

Kraujavimo gydymas

Kiek ir kaip dažnai reikia vartoti KOGENATE Bayer 3000 TV priklauso nuo daugelio veiksnių, pvz., svorio, hemofilijos sunkumo, kraujavimo vietos ir sunkumo, inhibitorių buvimo, inhibitorių titro ir reikiamo VIII faktoriaus lygio.

Jūsų gydytojas apskaičiuos šio vaisto dozę ir vartojimo dažnumą, reikiamam VIII faktoriaus aktyvumui jūsų kraujyje pasiekti.

Šio vaisto kiekį ir vartojimo dažnį Jūsų gydytojas visuomet pakoreguos Jums individualiai, atsižvelgdamas į konkrečius Jūsų poreikius. Tam tikromis aplinkybėmis gali prireikti didesnio vaisto kiekio nei buvo apskaičiuota, ypač skiriant pradinę dozę.

Kraujavimo profilaktika

Jei preparatą KOGENATE Bayer 3000 TV vartojate kraujavimo profilaktikai, gydytojas Jums apskaičiuos reikiamas dozes. Paprastai skiriamos 20-40 TV oktokogo alfa dozės vienam kg kūno svorio, vartojamos kas 2-3 dienas. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač jaunesniems ligoniams, gali prireikti vartoti didesnes dozes arba trumpinti intervalus tarp dozių.

Laboratoriniai tyrimai

Labai rekomenduojama reguliariai atlikti atitinkamus laboratorinius tyrimus, taip užtikrinant, kad bus pasiektas ir išlaikytas reikiamas VIII faktoriaus kiekis. Būtina, ypač vykdant didelės apimties operacijas, atidžiai kontroliuoti pakaitinę terapiją atliekant krešėjimo analizę.

Jei kraujavimo kontroliuoti nepavyksta

Jei nepavyksta pasiekti reikiamo VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje arba sustabdyti kraujavimo vartojant tinkamai parinktą dozę, galima įtarti, kad atsirado VIII faktoriaus inhibitorių. Tai turi patikrinti patyręs gydytojas.

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją.

Pacientai, kurių organizme yra inhibitorių

Jei gydytojas pasakė, kad jūsų organizme atsirado VIII faktoriaus inhibitorių, kraujavimui sustabdyti gali prireikti didesnio šio vaisto kiekio. Jei ir ši dozė nepadeda sustabdyti kraujavimo, gydytojas gali paskirti papildomą preparatą – VIIa faktoriaus koncentratą arba (aktyvintą) protrombino komplekso koncentratą.

Šį gydymą turi skirti gydytojai, turintys hemofilija A sergančių ligonių gydymo patirties. Jeigu norite sužinoti daugiau, kreipkitės į gydytoją.

Nedidinkite vaisto dozės kraujavimui stabdyti nepasitarę su gydytoju.

Leidimo greitis

Šis vaistas suleidžiamas į veną per kelias minutes. Leidimo greitis nustatomas pagal paciento reakciją (maksimalus injekcijos greitis: 2 ml/min.).

Gydymo trukmė

Gydytojas nurodys, kaip dažnai ir kokiais intervalais reikia vartoti šį vaistą.

Paprastai pakaitinė terapija vartojant KOGENATE Bayer taikoma visą gyvenimą.

Ką daryti pavartojus per didelę KOGENATE Bayer 3000 TV dozę?

Rekombinantinio VIII kraujo krešėjimo faktoriaus perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pavartojus didesnę nei reikia KOGENATE Bayer 3000 TV dozę, reikia pasakyti gydytojui.

Pamiršus pavartoti KOGENATE Bayer 3000 TV

- Nedelsiant reikia vartoti kitą dozę ir toliau vartoti reguliariai, kaip nurodė gydytojas.
- **Negalima** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti KOGENATE Bayer 3000 TV

Negalima nustoti vartoti KOGENATE Bayer nepasitarus su gydytoju.

Dokumentavimas

Rekomenduojama kiekvieną kartą vartojant KOGENATE Bayer, registruoti preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausiais šalutinis poveikis yra **padidėjusio jautrumo reakcijos** arba anafilaksinis šokas (retas šalutinis poveikis). Jeigu pasireiškia alerginės arba anafilaksinės reakcijos, reikia **nedelsiant nutraukti** injekciją (ar) infuziją. **Nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Visas galimo šalutinio poveikio sąrašas:

Labai dažni:

gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau negydytiems pacientams.

Dažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų:

- išbėrimas arba išbėrimas su niežuliu;
- vietinės reakcijos, kur suleidote vaisto (pvz., deginimo pojūtis, laikinas paraudimas).

Nedažni:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų:

- VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas anksčiau gydytiems pacientams.

Reti:

gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų:

- padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią staigią alerginę reakciją (įskaitant dilgėlinę, pykinimą, dilgėlinę, angioneurozinę edemą, drebulį, staigų paraudimą, galvos skausmą, letargiją, švokštimą arba apsunkintą kvėpavimą, neramumą, tachikardiją, dilgčiojimą arba anafilaksinį šoką, pvz., spaudimas krūtinėje, bloga bendra savijauta, galvos svaigimas ir pykinimas bei šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl ko stovint gali atsirasti alpuls);
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- disgeuzija (pakitęs skonis).

Jeigu injekcijos / infuzijos metu atsirado bet kuris iš toliau išvardytų simptomų:

- spaudimas krūtinėje, bendra bloga savijauta;
- galvos svaigimas;
- nedidelė hipotonija (šiek tiek nukritęs kraujospūdis, dėl kurio stovint gali atsirasti alpuls);
- pykinimas;

tai gali būti padidėjusio jautrumo ar anafilaksinės reakcijos ankstyvi požymiai.

Jei atsiranda alerginė ar anafilaksinė reakcija, injekciją ar infuziją būtina **nedelsiant nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją**.

Antikūnai (inhibitoriai)

Žinoma komplikacija gydant hemofilija A sergančius ligonius yra VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) atsiradimas. Gydytojas gali nuspręsti atlikti tyrimus, kad stebėtų, ar Jūsų organizme neatsiranda inhibitorių.

Klinikinių tyrimų metu nė vieno paciento organizme neatsirado klinikiniu požiūriu reikšmingų antikūnų titrų prieš pelių ir žiurkėnų baltymus, kurių pėdsakų yra vaisto sudėtyje. Kai kurių iš šių linkusių pacientų alerginės reakcijos į šio vaisto sudėtyje esančias medžiagas, pvz., pelių ir žiurkėnų baltymų pėdsakus, galimybė išlieka.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti KOGENATE Bayer 3000 TV

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Per tinkamumo laiką, nurodytą ant etiketės, šį vaistą galima laikyti išorinėje dėžutėje kambario temperatūroje (iki 25 °C) vieną kartą ne ilgiau kaip 12 mėnesių. Šiuo atveju šio vaisto tinkamumo laiko pabaiga yra šių 12 mėnesių periodo pabaiga arba tinkamumo laiko, nurodyto ant preparato flakono, pabaiga (priklausomai nuo to, kuri data yra ankstesnė). Nauja data, iki kada preparatas tinka vartoti, turi būti užrašoma ant išorinės dėžutės.

Paruošto tirpalo **negalima** šaldyti. Paruoštą preparatą reikia suvartoti per 3 valandas. Preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti **negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei šis vaistas yra neskaidrus arba jame yra nuosėdų, jo vartoti **negalima**.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

KOGENATE Bayer 3000 TV sudėtis

Milteliai

Veiklioji medžiaga yra žmogaus rekombinantinis VIII kraujo krešėjimo faktorius (oktokogas alfa), gaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinės medžiagos yra glicinas, natrio chloridas, kalcio chloridas, histidinas, polisorbato 80 ir sacharozė (žr. 2 skyriaus pabaigą).

Tirpiklis

Sterilus injekcinis vanduo

KOGENATE Bayer 3000 TV išvaizda ir kiekis pakuotėje

KOGENATE Bayer 3000 TV forma – milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui. Tai yra balti arba gelsvi milteliai arba gabaliukai. Paruoštas tirpalas yra skaidrus. Kiekvienoje KOGENATE Bayer 3000 TV pakuotėje pridėtos vaisto ruošimo ir vartojimo priemonės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Simi: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.