

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

KOGENATE Bayer 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett nominalment fih 250/500/1000/2000/3000 IU ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni umana (INN: octocog alfa).

Il-fattur VIII tal-koagulazzjoni umana hu magħmul permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA (rDNA - *recombinant DNA technology*) fiċ-ċelluli tal-kliewi tal-ferh tal-hamster li għandhom il-gene tal-fattur VIII tal-bniedem.

- mL wiehed ta' KOGENATE Bayer 250 IU fih madwar 100 IU (250 IU / 2.5 mL) ta' fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni umana (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b'ilma għall-injezzjonijiet.
- mL wiehed ta' KOGENATE Bayer 500 IU fih madwar 200 IU (500 IU / 2.5 mL) ta' fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni umana (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b'ilma għall-injezzjonijiet.
- mL wiehed ta' KOGENATE Bayer 1000 IU fih madwar 400 IU (1000 IU / 2.5 mL) ta' fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni umana (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b'ilma għall-injezzjonijiet.
- mL wiehed ta' KOGENATE Bayer 2000 IU fih madwar 400 IU (2000 IU / 5 mL) ta' fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni umana (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b'ilma għall-injezzjonijiet.
- mL wiehed ta' KOGENATE Bayer 3000 IU fih madwar 600 IU (3000 IU / 5 mL) ta' fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni umana (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b'ilma għall-injezzjonijiet.

Il-qawwa (IU) hija determinata permezz ta' assaġġ tal-emboliżmu ta' stadju wiehed li jitqabbel mal-Mega standard tal-FDA li gie kkalibrat ma' standard tal-WHO f'Unitajiet Internazzjonali (IU - *International Units*).

L-attività specifika ta' KOGENATE Bayer hija madwar 4000 IU/mg ta' proteina.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni (Sistema Bio-Set).

Trab: trab niexef li jista' jkun magħqud, ta' lewn abjad sa kemmxejn fl-isfar.

Solvent: ilma għall-injezzjoni, soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u profilassi ta' fsada f'pazjenti li għandhom emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII). Din il-preparazzjoni ma fihix il-fattur von Willebrand u għalhekk mhux indikata fil-marda ta' von Willebrand.

Dan il-prodott hu indikat għall-adulti, adolexxenti u tfal ta' kull età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jkun taht is-sorveljanza ta' tabib b'esperjenza fit-trattament tal-emofilja.

Pożoloġija

L-għadd ta' unitajiet ta' fattur VIII li jingħata huwa mfisser f'Unitajiet Internazzjonali (IU - *International Units*), li huma relatati mal-istandard attwali tad-WHO għal prodotti tal-fattur VIII. L-attività tal-fattur VIII fil-plażma hija mfissra bħala perċentwali (mqabbla ma' plażma normali tal-bniedem), jew bħala Unitajiet Internazzjonali (mqabbla mal-Istandard Internazzjonali tal-fattur VIII fil-plażma).

Unità Internazzjonali waħda (IU - *International Unit*) ta' attività tal-fattur VIII, hija ekwivalenti għall-ammont ta' fattur VIII li hemm go mL wieħed ta' plażma normali tal-bniedem.

Trattament fil-pront

Il-kalkulazzjoni tad-doża meħtieġa ta' fattur VIII hija bbażata fuq sejbiet empiriċi li Unità Internazzjonali (IU - *International Unit*) waħda ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem, tgholli l-attività tal-fattur VIII fil-plażma b' 1.5% sa 2.5% tal-attività normali.

Id-doża meħtieġa hija determinata permezz ta' dawn il-formuli:

I. $IU \text{ meħtieġa} = \text{piż tal-ġisem (kg)} \times \text{zieda mixtieqa ta' fattur VIII (\% \text{ tan-normal})} \times 0.5$

II. $\text{Zieda mistennija ta' fattur VIII (\% \text{ tan-normal})} = \frac{2 \times IU \text{ mogħtija}}{\text{piż tal-ġisem (kg)}}$

Id-doża, frekwenza u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni għandhom jiġu individwalizzati skont il-ħtiġijiet tal-pazjent (piż, is-severità tad-disturb fil-funzjoni emostatika, il-lok u l-vastità tal-fsada, il-preżenza ta' inibituri, u l-livell ta' fattur VIII mixtieq).

It-tabella li ġejja tipprovdi gwida ta' kemm għandhom ikunu l-livelli minimi ta' fattur VIII fid-demm. F'każ ta' avveniment tal-emoraggiji elenkati, l-attività ta' fattur VIII m'għandhiex tkun anqas mill-livell indikat (bħala % tan-normal) waqt il-perjodu li jikkorrispondi:

Tabella 1: Gwida għal dożaġġ waqt episodji ta' fsada u kirurgija

Qawwa tal-emorraġija/ Tip ta' proċedura kirurġika	Livell ta' Fattur VIII mehtieġ (%) (IU/dl)	Frekwenza tad-dożi (sighat)/ Tul tat-terapija (ġranet)
Emorraġija		
Emartrosi bikrija, fsada fil-muskoli jew fsada mill-halq.	20 - 40	Irrepeti kull 12 sa 24 siegħa. Mill-anqas ġurnata waħda, sakemm jitfejjaq l-episodju ta' fsada kif indikat mill-uġigh jew ikun hemm fejqan.
Emartrosi aktar mifruxa, fsada fil-muskoli jew ematoma.	30 - 60	Irrepeti l-infużjoni kull 12 - 24 siegħa għal 3 - 4 ijiem jew aktar, sakemm jitfejjaq l-uġigh u d-dizabilità.
Emorraġiji li jistgħu jkunu fatali (bħal fsada intrakranjali, mill-gerżuma, u fsada severa mill-addome)	60 - 100	Irrepeti l-infużjoni kull 8 sa 24 siegħa sakemm tieqaf it-tneħħida.
Kirurgija		
<i>Minuri</i> Inkluż qluġh ta' snien.	30 - 60	Kull 24 siegħa, għal mill-anqas ġurnata, sa meta jkun hemm fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 - 100 (qabel u wara l-kirurgija)	a) Permezz ta' infużjonijiet bolus Irrepeti l-infużjoni kull 8 - 24 siegħa sakemm ikun hemm fejqan adegwat tal-ferita, u wara kompli bit-terapija għal mill-anqas 7 ijiem ohra biex tinżamm attività ta' fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl). b) Permezz ta' infużjoni kontinwa Għolli l-attività tal-fattur VIII qabel l-intervent kirurġiku permezz ta' infużjoni bolus fil-bidu u segwi minnufih b'infużjoni kontinwa (f' IU/kg/siegħa) u aġġusta skont it-tneħħija ta' kuljum tal-pazjent u l-livelli ta' fattur VIII mixtieqa almenu għal 7 ijiem

L-ammont li għandu jingħata u l-frekwenza tal-ghoti għandhom dejjem ikunu adattati skont l-effettività klinika fil-każ individwali. F'ċerti ċirkustanzi jista' jkun hemm bżonn ta' ammonti akbar minn daww ikkalkulati, speċjalment fil-każ tal-ewwel doża.

Huwa rakkomandat li l-livelli ta' fattur VIII jiġu stabbiliti sew matul it-trattament biex ikun hemm gwida dwar id-doża li għandha tingħata u l-frekwenza li biha għadhom jiġu ripetuti l-infużjonijiet. Fil-każ ta' interventi kirurġiċi maġġuri, monitoraġġ preċiż tat-terapija ta' sostituzzjoni permezz ta' analiżi tal-koagulazzjoni (attività ta' fattur VIII fil-plażma) huwa indispensabbli. Pazjenti individwali jistgħu jvarjaw fir-rispons tagħhom għal fattur VIII, u juru half-lives u rkupru differenti.

Infużjoni kontinwa

Għall-kalkulazzjoni tar-rata tal-infużjoni tal-bidu, it-tneħħija tista' tinkiseb billi ssir *decay curve* ta' qabel il-kirurgija jew billi tibda minn valur medju tal-popolazzjoni (3.0-3.5 mL/siegħa/kg) u wara jsir aġġustament skont il-htieġa.

Rata tal-infużjoni (f' IU/kg/siegħa) = Tneħħija (f' mL/siegħa /kg) × il-livell ta' fattur VIII mixtieq (f' IU/mL).

Għall-infużjoni kontinwa, stabbiltà klinika u *in vitro* giet murija permezz ta' pompi ambulatorji b'kompartiment tal-PVC. KOGENATE Bayer fih livell baxx ta' polysorbate-80 bħala sustanza mhux attiva li hu magħruf li jżid ir-rata ta' estrazzjoni ta' di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) minn materjali magħmula minn polyvinyl chloride (PVC). Dan għandu jiġi kkunsidrat għall-ghoti ta' infużjoni kontinwa.

Profilassi

Għall-profilassi fit-tul kontra fsada f'pazjenti li għandhom emofilija A severa, id-dożi tas-soltu huma ta' 20 sa 40 IU ta' KOGENATE Bayer għal kull kg ta' piż tal-ġisem f'intervalli ta' jumejn sa 3 ijiem. F'ċerti każi, speċjalment f'pazjenti żgħar, għandu mnejn ikun meħtieġ li d-dożi jingħataw aktar ta' spiss jew li d-dożi jkunu aktar għoljin.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' KOGENATE Bayer fit-tfal ta' kull età ġew determinati. Dejta giet miksuba minn studji kliniċi f'61 tifel u tifla b'età inqas minn 6 snin u minn studji tal-ebda intervent fi tfal ta' kull età.

Pazjenti li għandhom inibituri

Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati għall-iżvilupp ta' inibituri ta' fattur VIII. Jekk il-livelli mistennija ta' attività ta' fattur VIII fil-plażma ma jintlaħqux, jew il-fsada ma tigix ikkontrollata b'doża xierqa, għandu jiġi mwettaq assaġġ sabiex jistabilixxi jekk hemmx preżenti inibitur ta' fattur VIII. Jekk inibitur huwa preżenti f'livelli inqas minn 10 Bethesda Units (BU) f'kull mL, l-ghoti ta' aktar fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni għandu mnejn jinnewtralizza l-inibitur u jippermetti li titkompla terapija effettiva klinika b'KOGENATE Bayer. Madankollu, meta jkun hemm inibitur, id-dożi meħtieġa jvarjaw u għandhom jiġu mibdula skont ir-rispons kliniku u s-sorveljanza tal-attività ta' fattur VIII fil-plażma. L-użu tal-konċentrat tal-kumpless ta' prothrombin (PCC - *prothrombin complex concentrate*) (attivat), jew ta' preparazzjonijiet ta' fattur VII rikombinanti attivati (rFVIIa - *recombinant activated factor VII*) għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'titres ta' inibitur akbar minn 10 BU, jew b'rispons anamnestiku għoli. Dawn it-terapiji għandhom ikunu mmexxija minn tobba b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti li għandhom l-emofilja.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal gol-vini.

KOGENATE Bayer għandu jiġi injettat fil-vini fuq medda ta' 2 sa 5 minuti. Ir-rata ta' amministrazzjoni għandha tiġi determinata skont kif iħossu l-pazjent (l-ogħla rata tal-injezzjoni: 2 mL/min).

Infużjoni kontinwa

KOGENATE Bayer jista' jiġi infuż permezz ta' infużjoni kontinwa. Ir-rata ta' infużjoni għandha tiġi kkalkulata skont it-tneħħija u l-livell mixtieq ta' FVIII.

Eżempju: għal pazjent ta' 75 kg bi tneħħija ta' 3 mL/sieġha/kg, ir-rata inizjali tal-infużjoni għandha tkun ta' 3 IU/sieġha/kg biex jintlaħaq livell ta' FVIII ta' 100%. Għal kalkulazzjoni ta' mL/sieġha, immultiplika r-rata tal-infużjoni f'IU/sieġha/kg b'kg/bw/konċentrazzjoni tas-soluzzjoni (IU/mL).

Tabella 2: Eżempju għal kalkulazzjoni ta' rata ta' infużjoni għal infużjoni kontinwa wara injezzjoni bolus inizjali

	Livell mixtieq ta' FVIII fil-plażma	Rata ta' infużjoni IU/siegha/kg	Rata ta' infużjoni għal pazjent ta' 75 kg f' mL/siegha		
Tnehhija: 3 mL/siegha/kg			Konċentrazzjonijiet tas-soluzzjoni ta' rFVIII 100 IU/mL 200 IU/mL 400 IU/mL		
	100 % (1 IU/mL)	3.0	2.25	1.125	0.56
	60% (0.6 IU/mL)	1.8	1.35	0.68	0.34
	40% (0.4 IU/mL)	1.2	0.9	0.45	0.225

Rati ta' infużjoni oghla għandhom mnejn ikunu mehtieġa f' kondizzjonijiet ta' tnehhija aċċelerata waqt fsada magġuri jew f' każijiet ta' hsara estensiva fit-tessut waqt interventi kirurġiċi.

Wara l-perjodu inizjali ta' 24 siegħa ta' infużjoni kontinwa, it-tnehhija għandha tiġi kkalkulata mill-ġdid kuljum billi tintuża l-formula tal-istat fiss bil-livell imkejjel ta' FVIII u r-rata ta' infużjoni billi tintuża l-formula li ġejja:

tnehhija = rata ta' infużjoni/livell reali ta' FVIII.

Waq t infużjoni kontinwa, il-boroż għall-infużjoni għandhom jinbidlu kull 24 siegħa.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6 u l-fuljett ta' tagħrif.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Reazzjonijiet allergiċi magħrufa għal proteina li ġejja mill-ġrieden jew mill-hamsters.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip li jikkawżaw allergiji huma possibbli b' KOGENATE Bayer. Il-prodott fih traċċi ta' proteini tal-ġurdien u tal-hamster u proteini umani ohra minbarra fattur VIII (ara sezzjoni 5.1).

Jekk isehhu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex iwaqqfu l-użu tal-prodott mediċinali immedjatament u jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom.

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu horriġija, dardir, urtikarja ġeneralizzata, għafis fis-sider, tharhar, pressjoni baxxa u anafilassi. F'kaz ta' xokk, għandu jiġi implimentat trattament mediku standard għal xokk.

Inibituri

Il-formazzjoni ta' anti-korpi li jinnewtralizzaw (inibituri) għall-fattur VIII, hija komplikazzjoni magħrufa fl-immaniġġjar ta' individwi li għandhom l-emofilija A. Dawn l-inibituri normalment huma immunoglobulini IgG, li jaġixxu kontra l-attività pro-koagulanti ta' fattur VIII, u jiġu mkejla f' Unitajiet Bethesda (BU- *Bethesda Units*) għal kull mL ta' plażma bl-użu tal-analiżi modifikata. Ir-riskju li wiehed jiżviluppa inibituri jiddependi fuq is-severità tal-marda kif ukoll fuq kemm ikun espost għall-fattur VIII, b'dan ir-riskju jkun l-ogħla fl-ewwel 20 ġurnata ta' esponiment. Rament, wiehed jista' jiżviluppa inibituri wara l-ewwel 100 ġurnata ta' esponiment.

Gew osservati kazijiet ta' inibitur rikorrenti (*titre* baxx) wara li pazjenti ttrattati minn qabel b'aktar minn 100 ġurnata ta' esponiment u bi storja preċedenti li jiżviluppaw inibituri qalbu minn prodott ta' Fattur VIII għall-iehor. Għalhekk, huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu ssorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' inibituri wara kull bidla tal-prodott.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri se tiddependi fuq it-titru tal-inibitur, b'inibituri ta' titru baxx li jkunu preżenti temporanjament jew jibqgħu b'titru baxx b'mod konsistenti jkollhom inqas riskju ta' rispons kliniku insuffiċjenti minn inibituri b'titru għoli.

B'mod ġenerali l-pazjenti kollha ttrattati bi prodotti ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni, għandhom jiġu ssorveljati bir-reqqa għall-iżvilupp ta' inibituri permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi u testijiet tal-laboratorju xierqa. Jekk il-livelli mistennija tal-attività ta' fattur VIII fil-plażma ma jintlahqux, jew jekk il-hruġ ta' demm ma jiġix ikkontrollat b'doża adattata, għandu jsir ittestjar għall-preżenza ta' inibitur ta' fattur VIII. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' inibitur, it-terapija b'fattur VIII tista' ma tkunx effettiva u għażliet terapewtiċi oħrajn għandhom jiġu kkunsidrati. L-immanigġjar ta' pazjenti bħal dawn għandu jkun immexxi minn tobbja b'esperjenza fit-trattament ta' emofilja u inibituri ta' fattur VIII.

Infużjoni kontinwa

Fi studju kliniku dwar l-użu ta' infużjoni kontinwa f'interventi kirurġiċi, l-eparina ġiet użata biex timpedixxi tromboflebite fis-sit tal-infużjoni bħal fil-każ ta' infużjonijiet fil-vina oħra fuq perjodu ta' żmien twil.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

Avvenimenti kardjovaskulari

Pazjenti bl-emofilja b'fatturi ta' riskju jew mard kardjovaskulari jistgħu jkunu fl-istess riskju li jiżviluppaw avvenimenti kardjovaskulari bħal pazjenti mingħajr emofilja meta t-tagħqid tad-demm ikun ġie normalizzat permezz ta' trattament b'FVIII. Elevazzjoni tal-livelli ta' FVIII wara l-ġhoti, b'mod partikolari b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari eżistenti, tista' tpogġi pazjent fl-istess riskju ta' għeluq tal-kanali jew infart miokardijaku bħall-popolazzjoni li m'għandhomx l-emofilja. B'konsegwenza ta' dan, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati u mmonitorjati għal fatturi ta' riskju kardijaċi.

Komplikazzjonijiet relatati mal-kateter

Jekk tagħmir ta' access venuż ċentrali (CVAD - *central venous access device*) ikun meħtieġ, ir-riskju ta' komplikazzjonijiet relatati ma' CVAD inkluż infezzjonijiet lokali, batterimja u trombozi fis-sit tal-kateter, għandu jiġi kkunsidrat.

Dokumentazzjoni

Hu rakkomandat hafna li kull darba li KOGENATE Bayer jingħata lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinżamm assoċjazzjoni bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika

It-twissijiet u l-prekawżjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma giet irrappurtata l-ebda interazzjoni ta' KOGENATE Bayer ma' prodotti mediċinali ohra.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Ma sarux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b'KOGENATE Bayer.

Tqala u treddigh

Minhabba l-okkorrenza rari tal-emofilja A fin-nisa, mhux disponibbli esperjenza dwar l-użu ta' KOGENATE Bayer waqt it-tqala u t-treddigh. Ghalhekk, KOGENATE Bayer ghandu jintuza fit-tqala u t-treddigh biss meta jkun hemm indikazzjoni ċara.

Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

KOGENATE Bayer m'ghandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet allergiċi (li jistghu jinkludu anġjoedima, hruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard, fwawar, urtikarja ġeneralizzata, uġigh ta' ras, horriqija, pressjoni baxxa, letargija, dardir, nuqqas ta' kwiet, takikardija, għafis tas-sider, tnemnim, rimettar, tharhir) ġew osservati bi prodotti ta' fattur VIII rikombinanti u f'xi każijiet jistghu jiżviluppaw f'anafilassi severa (li tinkludi xokk). B'mod partikolari r-reazzjonijiet relatati mal-ġilda jistghu jsehhu b'mod komuni, filwaqt li progressjoni għal anafilassi severa (li tinkludi xokk) hija meqjusa rari.

L-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti (inibituri) jista' jsehh f'pazjenti b'emofilja A kkurati b'fattur VIII, li jinkludi b'KOGENATE Bayer. Jekk isehhu tali inibituri, il-kondizzjoni sejra tidher bħala rispons kliniku insuffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru speċjalizzat tal-emofilja.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

It-tabella pprezentata hawn taht hi skont il-klassifika tas-sistemi u tal-organi MedDRA (SOC - *system organ classification*, u Livell ta' Terminu Preferut).

Il-frekwenzi ġew evalwati skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna: ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Tabella 3: Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina

Standard MedDRA Klassi tas-Sistemi u tal-organi	Frekwenza				
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna / mhux maghruf
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika	Inibizzjoni ta' FVIII (PUPs)*		Inibizzjoni ta' FVIII (PTPs)*		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Reazzjoni fil-post fejn tinghata l-infuzjoni		Reazzjoni bid-deni marbuta mal-infuzjoni (deni)	
Disturbi fis-sistema immuni		Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva marbuta mal-ġilda, (hakk, urtikarja u raxx)		Reazzjonijiet sistemici ta' Sensitività Eċċessiva (li jinkludu reazzjoni anafilattika, tqalligh, pressjoni tad-dem mhux normali, u sturdament)	
Disturbi fis-sistema nervuża					Disturb fis-sens tat-toghma

*Il-frekwenza hi bbażata fuq studji bil-prodotti kollha li fihom FVIII li kienu jinkludu pazjenti b'emofilja A severa. PTPs = pazjenti kkurati qabel. PUPs (*previously untreated patients*) = pazjenti li ma ġewx ittrattati fil-passat

Popolazzjoni pedjatrika

Il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal huma mistennija li jkunu l-istess bhal dawk fil-gruppi kollha tal-popolazzjoni hlief għall-formazzjoni ta' inibitur.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medikinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medikinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni, ma ġie rappurtat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: medicini kontra emorraġija: fattur VIII tal-koagulazzjoni tad-demm, Kodiċi ATC: B02BD02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-kumpless tal-fattur VIII/fattur von Willebrand (vWF - *von Willebrand factor*) huwa magħmul minn żewġ molekuli (fattur VIII u vWF) li għandhom funzjonijiet fiżjoloġiċi differenti. Meta jingħata permezz ta' infużjoni lill-pazjent bl-emofilja, il-fattur VIII jehel ma' vWF fiċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent. Meta l-fattur VIII ikun attiv, huwa jaħdem bħala ko-fattur fuq il-fattur IX attiv, biex b'hekk iżid ir-rata ta' bidla tal-fattur X għal fattur X attiv. Meta l-fattur X ikun attiv, huwa jbidel prothrombin għal thrombin. Imbagħad thrombin ibiddel fibrinogen għal fibrin u b'hekk id-demm ikun jista' jagħqad. L-emofilja A hija marda ereditarja li taffettwa l-koagulazzjoni tad-demm, li tgħaddi mill-kromosoma tas-sess u hija kkawżata minn livelli mnaqqsa ta' fattur VIII:C u twassal għall-kwantità kbira ta' fsada fil-ġogi, muskoli, jew organi interni, kemm b'mod spontanju kif ukoll wara xi aċċident jew trawma kirurġika. Permezz ta' terapija ta' sostituzzjoni l-livelli ta' fattur VIII fil-plażma jiziedu u b'hekk tkun tista' ssehh tiswija temporanja tad-defiċjenza tal-fattur u tnaqqas it-tendenza ta' fsada.

Effetti farmakodinamiċi

Determinazzjoni tal-ħin ta' tromboplastin parzjali attiv (aPTT - *activated partial thromboplastin time*) huwa metodu konvenzjonali ta' assaġġ *in vitro* li jkejjel l-attività bijoloġika ta' fattur VIII. aPTT huwa itwal fil-pazjenti kollha li għandhom l-emofilja. Il-grad u t-tul ta' żmien tan-normalizzazzjoni ta' aPTT osservat wara l-ġoti ta' KOGENATE Bayer huwa simili għal dak miksub b'fattur VIII li jkun ġie mill-plażma.

Infużjoni Kontinwa

Fi studju kliniku li twettaq fuq pazjenti adulti b'emofilja A li kellhom operazzjoni maġġuri, intwera li KOGENATE Bayer jista' jintuża għall-infużjoni kontinwa fl-operazzjonijiet (qabel, matul u wara l-operazzjoni). F'dan l-istudju ntuzat l-eparina biex tiġi evitata tromboflebite fis-sit tal-infużjoni bħal fil-każ ta' kwalunkwe infużjonijiet fil-vini fit-tul ohrajn.

Sensittività eċċessiva

Waq t l-istudji, l-ebda pazjent ma żviluppa *titres* ta' antikorpi ta' rilevanza klinika kontra l-ammonti żgħar hafna ta' proteini mill-ġrieden u mill-hamster preżenti fil-preparazzjoni. Madankollu, f'ċerti pazjenti predisposti xorta hemm il-possibbiltà ta' reazzjonijiet allergiċi għas-sustanzi kostitwenti, eż. ammonti żgħar hafna ta' proteina mill-ġrieden u mill-hamster preżenti fil-preparazzjoni (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Induzzjoni ta' Tolleranza Immuni (ITI - *Immune Tolerance Induction*)

Dejta dwar Induzzjoni ta' Tolleranza Immuni ngabret f'pazjenti b'emofilja A li kienu żviluppaw inibituri għal FVIII. Saret analiżi retrospettiva fuq 40 pazjent, u 39 pazjent ġew inklużi fi studju kliniku prospettiv li nbda mill-investigatur. Id-dejta turi li KOGENATE Bayer intuża biex jinduċi tolleranza immuni. F'pazjenti fejn tkun inkisbet tolleranza immuni, il-hrug ta' demm jista' jiġi evitat jew ikkontrollat mill-ġdid b'KOGENATE Bayer, u l-pazjenti jkunu jistgħu jkomplu bi trattament profilattiku bħala terapija ta' manteniment.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-analizi ta' kull irkupru rreġistrat *in vivo* f'pazjenti ttrattati minn qabel uriet zieda medja ta' 2% kull IU/kg ta' piż tal-gisem għal KOGENATE Bayer. Dan ir-rizultat huwa simili għall-valuri rrapportati għal fattur VIII li ġej mill-plażma tal-bniedem.

Distribuzzjoni u eliminazzjoni

Wara l-ghoti ta' KOGENATE Bayer, l-oghla attività tal-fattur VIII naqset permezz ta' degradazzjoni esponenzjali f'żewġ fażijiet b'half-life terminali medja ta' madwar 15-il siegħa. Dan huwa simili għal dak ta' fattur VIII li ġej mill-plażma li għandu half-life terminali medja ta' madwar 13-il siegħa. Aktar parametri farmakokinetiċi ta' KOGENATE Bayer għall-injezzjoni bolus huma: żmien medju residenzjali [MRT (0-48)] ta' madwar 22 siegħa, u tnehhija ta' madwar 160 mL/siegħa. Tnehhija medja fil-linja bazi għal 14-il pazjent adult li kellhom interventi kirurġiċi maġġuri b'infużjoni kontinwa hija ta' 188 mL/siegħa li tikkorrispondi għal 3.0 mL/siegħa/kg (firxa 1.6-4.6 mL/siegħa/kg).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Anke dożi li huma diversi drabi oghla mid-doża klinika rakkomandata (meta mqabbel mal-piż tal-gisem) naqsu milli juru effetti ta' tossiċità akuta jew subakuta ta' KOGENATE Bayer fuq annimali tal-laboratorju (gurdien, far, fenek, u kelb).

Minhabba r-rispons immuni għal proteini eteroloġiċi fl-ispeċi mammiferi kollha li mhumieqx umani, ma twettqux studji speċifiċi b'octocog alfa b'ghoti ripetuti, bħall-studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, tossiċità kronika, u karċinoġenicità.

Ma sarux studji dwar il-potenzjal mutageniku ta' KOGENATE Bayer peress li ma seta jigi osservat l-ebda potenzjal mutageniku *in vitro* jew *in vivo* għall-prodott predeċessor ta' KOGENATE Bayer.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Glycine
Sodium chloride
Calcium chloride
Histidine
Polysorbate 80
Sucrose

Solvent

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawm imsemmija fis-sezzjoni 6.6.

Għandhom jintużaw biss il-komponenti ipprovduti (kunjett tat-trab flimkien mas-sistema Bio-Set, siringa mimlija għal-lest bis-solvent u sett biex ittaqqab il-vina) għar-rikostituzzjoni u l-injezzjoni billi t-trattament jista' tfalli minhabba li l-fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni tal-bniedem jista' jigi assorbit fuq l-uċuh interni ta' xi tagħmir tal-infużjoni.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar.

Wara r-rikostituzzjoni, minn aspekk mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmienijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu, huma r-responsabbiltà tal-utent.

Madankollu, waqt studji *in vitro*, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f' temperatura ta' 30°C f' boroż tal-PVC għall-infużjoni kontinwa. Wara r-rikostituzzjoni, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 3 sigħat fi studji *in vitro*.

Tagħmlux fil-frigġ wara r-rikostituzzjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friza. Żomm il-kunjetti u s-siringa mimlija għal-lest fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Fiż-żmien totali li fih idum tajjeb ta' 30 xahar, meta l-prodott jinżamm fil-kaxxa ta' barra tiegħu jista' jinħażen f' temperatura ambjentali (sa 25°C) għal perjodu limitat ta' 12-il xahar. F'dan il-każ il-prodott jiskadi fit-tmiem ta' dan il-perjodu ta' 12-il xahar jew fid-data ta' skadenza fuq il-kunjett tal-prodott, liema minnhom tigi l-ewwel. Id-data l-għdida ta' meta jiskadi għandha tigi mmarkata fuq il-kartuna ta' barra.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant

Kull pakkett ta' KOGENATE Bayer fih:

- kunjett wiehied flimkien mas-sistema Bio-Set, li fih it-trab (kunjett ta' 10 mL, tal-ħġieġ trasparenti tip1 b'tapp griż magħmul minn tahlita ta' gomma halogenobutyl li ma fihx latex, flimkien ma' sistema li tittrasferixxi b'għatu protettiv [Bio-Set]).
- siringa wahda mimlija għal-lest b' 2.5 mL (għal 250 IU, 500 IU u 1000 IU) jew 5 mL (għal 2000 IU u 3000 IU) solvent (ċilindru tal-ħġieġ trasparenti tip 1 b'tapp griż magħmul minn tahlita ta' gomma bromobutyl li ma fihx latex)
- bastun tal-plaġer tas-siringa
- sett biex ittaqqaq il-vina
- żewġ inġenier bl-alkohol biex jintużaw darba
- żewġ inġenier xotti
- żewġ stikek

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif għandu jiġi ppreparat u mogħti jinstabu fil-fuljett ta' tagħrif ipprovdut ma' KOGENATE Bayer.

Il-prodott mediċinali rikostitwit huwa soluzzjoni ċara u bla kulur.

Trab ta' KOGENATE Bayer għandu jiġi rikostitwit biss bis-solvent ipprovdut (2.5 mL (għal 250 IU, 500 IU u 1000 IU) jew 5 mL (għal 2000 IU u 3000 IU) ilma għall-injezzjonijiet) fis-siringa mimlija għal-lest u s-sistema li tittrasferixxi integrata (Bio-Set). Għall-infużjoni, il-prodott għandu jiġi ppreparat taht kondizzjonijiet aseptiċi. Jekk xi komponent tal-pakkett ikun miftuħ jew ikollu l-ħsara, tużax dan il-komponent.

Dawwar il-kunjett bil-mod sakemm it-trab jinhall kollu. Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni hija ċara. Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-ghoti. Tuzax KOGENATE Bayer jekk tinnota frak li jidher jew is-soluzzjoni tkun imdardra.

Wara li tirrikostitwixxi, s-soluzzjoni għandha terġa' tingibed fis-siringa. KOGENATE Bayer għandu jiġi rikostitwit u mogħti permezz tal-komponenti pprovduti ma' kull pakkett.

Il-prodott rikostitwit għandu jiġi ffiltrat qabel ma jingħata biex jitneħħa xi frak li jista' jkun preżenti fis-soluzzjoni. Il-filtrazzjoni tista' ssir billi jiġu segwiti l-passi għar-rikostituzzjoni u/jew l-ghoti kif deskritt fil-fuljett ta' tagħrif ipprovdut ma KOGENATE Bayer. Għall-ghoti huwa importanti li jintuza s-sett biex ittaqqab il-vina pprovdut mal-prodott peress li fih filtru fil-pajp.

F'sitwazzjonijiet fejn ma' jistax jintuza s-sett biex ittaqqab il-vina pprovdut (eż. meta l-infuzjoni tingħata f'linja periferali jew ċentrali), għandu jintuza filtru separat kompatibbli ma' KOGENATE Bayer. Dawn il-filtri kompatibbli huma tat-tip *luer adaptor* magħmula minn qafas ta' Polyacrylic b'element għall-iffiltrar integrat magħmul minn xibka ta' Polyamide b'daq tal-malja ta' 5-20 mikrometru.

Is-sett biex ittaqqab il-vina pprovdut mal-prodott m'għandux jintuza biex jittiehed id-demm, għax fih filtru fil-pajp. Meta jkun meħtieġ teħid ta' demm qabel l-infuzjoni, uża seeett għall-ghoti mingħajr filtru, imbagħad għati l-infuzjoni ta' KOGENATE Bayer minn go filtru għall-injezzjoni. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar KOGENATE Bayer u l-filtri kompatibbli separati kkuntattja Bayer AG.

Biex jintuza darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx jintuza jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ-

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 04 ta' Awwissu 2000
Data tal-aħhar tiġdid: 06 ta' Awwissu 2010

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

KOGENATE Bayer 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett nominalment fih 250/500/1000/2000/3000 IU ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni umana (INN: octocog alfa).

Il-fattur VIII tal-koagulazzjoni umana hu magħmul permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA (rDNA - *recombinant DNA technology*) fiċ-ċelluli tal-kliewi tal-ferh tal-hamster li għandhom il-gene tal-fattur VIII tal-bniedem.

- mL wiehed ta' KOGENATE Bayer 250 IU fih madwar 100 IU (250 IU / 2.5 mL) ta' fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni umana (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b' ilma għall-injezzjonijiet.
- mL wiehed ta' KOGENATE Bayer 500 IU fih madwar 200 IU (500 IU / 2.5 mL) ta' fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni umana (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b' ilma għall-injezzjonijiet.
- mL wiehed ta' KOGENATE Bayer 1000 IU fih madwar 400 IU (1000 IU / 2.5 mL) ta' fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni umana (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b' ilma għall-injezzjonijiet.
- mL wiehed ta' KOGENATE Bayer 2000 IU fih madwar 400 IU (2000 IU / 5 mL) ta' fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni umana (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b' ilma għall-injezzjonijiet.
- mL wiehed ta' KOGENATE Bayer 3000 IU fih madwar 600 IU (3000 IU / 5 mL) ta' fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni umana (INN: octocog alfa) wara r-rikostituzzjoni b' ilma għall-injezzjonijiet.

Il-qawwa (IU) hija determinata permezz ta' assaġġ tal-emboliżmu ta' stadju wiehed li jitqabbel mal-Mega standard tal-FDA li gie kkalibrat ma' standard tal-WHO f'Unitajiet Internazzjonali (IU - *International Units*).

L-attività specifika ta' KOGENATE Bayer hija madwar 4000 IU/mg ta' proteina.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni (adattatur tal-kunjett).

Trab: trab niexef li jista' jkun magħqud, ta' lewn abjad sa kemmxejn fl-isfar.

Solvent: ilma għall-injezzjoni, soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura u profilassi ta' fsada f'pazjenti li għandhom emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII). Din il-preparazzjoni ma fihix il-fattur von Willebrand u għalhekk mhux indikata fil-marda ta' von Willebrand.

Dan il-prodott hu indikat għall-adulti, adolexxenti u tfal ta' kull età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jkun taht is-sorveljanza ta' tabib b'esperjenza fit-trattament tal-emofilja.

Pożoloġija

L-għadd ta' unitajiet ta' fattur VIII li jingħata huwa mfisser f'Unitajiet Internazzjonali (IU - *International Units*), li huma relatati mal-istandard attwali tad-WHO għal prodotti tal-fattur VIII. L-attività tal-fattur VIII fil-plażma hija mfissra bħala perċentwali (mqabbla ma' plazma normali tal-bniedem), jew bħala Unitajiet Internazzjonali (mqabbla mal-Istandard Internazzjonali tal-fattur VIII fil-plażma).

Unità Internazzjonali waħda (IU - *International Unit*) ta' attività tal-fattur VIII, hija ekwivalenti għall-ammont ta' fattur VIII li hemm go mL wieħed ta' plazma normali tal-bniedem.

Trattament fil-pront

Il-kalkulazzjoni tad-doża meħtieġa ta' fattur VIII hija bbażata fuq sejbiet empiriċi li Unità Internazzjonali (IU - *International Unit*) waħda ta' fattur VIII għal kull kg ta' piż tal-ġisem, tgholli l-attività tal-fattur VIII fil-plażma b' 1.5% sa 2.5% tal-attività normali.

Id-doża meħtieġa hija determinata permezz ta' dawn il-formuli:

I. IU meħtieġa = piż tal-ġisem (kg) × zieda mixtieqa ta' fattur VIII (% tan-normal) × 0.5

II. Zieda mistennija ta' fattur VIII (% tan-normal) = $\frac{2 \times \text{IU mogħtija}}{\text{piż tal-ġisem (kg)}}$

Id-doża, frekwenza u t-tul tat-terapija ta' sostituzzjoni għandhom jiġu individwalizzati skont il-ħtiġijiet tal-pazjent (piż, is-severità tad-disturb fil-funzjoni emostatika, il-lok u l-vastità tal-fsada, il-preżenza ta' inibituri, u l-livell ta' fattur VIII mixtieq).

It-tabella li ġejja tipprovdi gwida ta' kemm għandhom ikunu l-livelli minimi ta' fattur VIII fid-demmi. F'każ ta' avveniment tal-emorragiġi elenkati, l-attività ta' fattur VIII m'għandhiex tkun anqas mill-livell indikat (bħala % tan-normal) waqt il-perjodu li jikkorrispondi:

Tabella 1: Gwida għal dożaġġ waqt episodji ta' fsada u kirurgija

Qawwa tal-emorraġija/ Tip ta' proċedura kirurgika	Livell ta' Fattur VIII mehtieġ (%) (IU/dl)	Frekwenza tad-dożi (sigħat)/ Tul tat-terapija (ġranet)
Emorraġija		
Emartrosi bikrija, fsada fil-muskoli jew fsada mill-halq.	20 - 40	Irrepeti kull 12 sa 24 siegħa. Mill-anqas ġurnata waħda, sakemm jitfejjaq l-episodju ta' fsada kif indikat mill-uġigh jew ikun hemm fejqan.
Emartrosi aktar mifruxa, fsada fil-muskoli jew ematoma.	30 - 60	Irrepeti l-infuzjoni kull 12 - 24 siegħa għal 3 - 4 ijiem jew aktar, sakemm jitfejjaq l-uġigh u d-dizabilità.
Emorraġiji li jistgħu jkunu fatali (bħal fsada intrakranjali, mill-gerżuma, u fsada severa mill-addome)	60 - 100	Irrepeti l-infuzjoni kull 8 sa 24 siegħa sakemm tieqaf it-theddida.
Kirurgija		
<i>Minuri</i> Inkluż qluġh ta' snien.	30 - 60	Kull 24 siegħa, għal mill-anqas ġurnata, sa meta jkun hemm fejqan.
<i>Maġġuri</i>	80 - 100 (qabel u wara l-kirurgija)	a) Permezz ta' infużjonijiet bolus Irrepeti l-infuzjoni kull 8 - 24 siegħa sakemm ikun hemm fejqan adegwat tal-ferita, u wara kompli bit-terapija għal mill-anqas 7 ijiem ohra biex tinżamm attività ta' fattur VIII ta' 30% sa 60% (IU/dl). b) Permezz ta' infużjoni kontinwa Għolli l-attività tal-fattur VIII qabel l-intervent kirurgiku permezz ta' infużjoni bolus fil-bidu u segwi minnufih b'infużjoni kontinwa (f' IU/kg/siegħa) u aġġusta skont it-tnehhija ta' kuljum tal-pazjent u l-livelli ta' fattur VIII mixtieqa almenu għal 7 ijiem

L-ammont li għandu jingħata u l-frekwenza tal-ghoti għandhom dejjem ikunu adattati skont l-effettività klinika fil-każ individwali. F'ċerti ċirkustanzi jista' jkun hemm bżonn ta' ammonti akbar minn daww ikkalkulati, speċjalment fil-każ tal-ewwel doża.

Huwa rakkomandat li l-livelli ta' fattur VIII jiġu stabbiliti sew matul it-trattament biex ikun hemm gwida dwar id-doża li għandha tingħata u l-frekwenza li biha għadhom jiġu ripetuti l-infużjonijiet. Fil-każ ta' interventi kirurgici maġġuri, monitoraġġ preċiż tat-terapija ta' sostituzzjoni permezz ta' analiżi tal-koagulazzjoni (attività ta' fattur VIII fil-plażma) huwa indispensabbli. Pazjenti individwali jistgħu jvarjaw fir-rispons tagħhom għal fattur VIII, u juru half-lives u rkupru differenti.

Infużjoni kontinwa

Għall-kalkulazzjoni tar-rata tal-infużjoni tal-bidu, it-tnehhija tista' tinkiseb billi ssir *decay curve* ta' qabel il-kirurgija jew billi tibda minn valur medju tal-popolazzjoni (3.0-3.5 mL/siegħa/kg) u wara jsir aġġustament skont il-htieġa.

Rata tal-infużjoni (f' IU/kg/siegħa) = Tnehhija (f' mL/siegħa /kg) × il-livell ta' fattur VIII mixtieq (f' IU/mL).

Għall-infużjoni kontinwa, stabbiltà klinika u *in vitro* giet murija permezz ta' pompi ambulatorji b'kompartiment tal-PVC. KOGENATE Bayer fih livell baxx ta' polysorbate-80 bħala sustanza mhux attiva li hu magħruf li jżid ir-rata ta' estrazzjoni ta' di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) minn materjali magħmula minn polyvinyl chloride (PVC). Dan għandu jiġi kkunsidrat għall-ghoti ta' infużjoni kontinwa.

Profilassi

Għall-profilassi fit-tul kontra fsada f'pazjenti li għandhom emofilija A severa, id-dożi tas-soltu huma ta' 20 sa 40 IU ta' KOGENATE Bayer għal kull kg ta' piż tal-ġisem f'intervalli ta' jumejn sa 3 ijiem. F'ċerti każi, speċjalment f'pazjenti żgħar, għandu mnejn ikun meħtieġ li d-dożi jingħataw aktar ta' spiss jew li d-dożi jkunu aktar għoljin.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' KOGENATE Bayer fit-tfal ta' kull età ġew determinati. Deġta giet miksuba minn studji kliniċi f'61 tifel u tifla b'età inqas minn 6 snin u minn studji tal-ebda intervent fi tfal ta' kull età.

Pazjenti li għandhom inibituri

Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati għall-iżvilupp ta' inibituri ta' fattur VIII. Jekk il-livelli mistennija ta' attività ta' fattur VIII fil-plażma ma jintlaħqux, jew il-fsada ma tigix ikkontrollata b'doża xierqa, għandu jiġi mwettaq assaġġ sabiex jistabilixxi jekk hemmx preżenti inibitur ta' fattur VIII. Jekk inibitur huwa preżenti f'livelli inqas minn 10 Bethesda Units (BU) f'kull mL, l-ghoti ta' aktar fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni għandu mnejn jinnewtralizza l-inibitur u jippermetti li titkompla terapija effettiva klinika b'KOGENATE Bayer. Madankollu, meta jkun hemm inibitur, id-dożi meħtieġa jvarjaw u għandhom jiġu mibdula skont ir-rispons kliniku u s-sorveljanza tal-attività ta' fattur VIII fil-plażma. L-użu tal-konċentrat tal-kumpless ta' prothrombin (PCC - *prothrombin complex concentrate*) (attivat), jew ta' preparazzjonijiet ta' fattur VII rikombinanti attivati (rFVIIa - *recombinant activated factor VII*) għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'titres ta' inibitur akbar minn 10 BU, jew b'rispons anamnestiku għoli. Dawn it-terapiji għandhom ikunu mmexxija minn tobba b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti li għandhom l-emofilja.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal gol-vini.

KOGENATE Bayer għandu jiġi injettat fil-vini fuq medda ta' 2 sa 5 minuti. Ir-rata ta' amministrazzjoni għandha tiġi determinata skont kif iħossu l-pazjent (l-ogħla rata tal-injezzjoni: 2 mL/min).

Infużjoni kontinwa

KOGENATE Bayer jista' jiġi infuż permezz ta' infużjoni kontinwa. Ir-rata ta' infużjoni għandha tiġi kkalkulata skont it-tneħħija u l-livell mixtieq ta' FVIII.

Eżempju: għal pazjent ta' 75 kg bi tneħħija ta' 3 mL/siegha/kg, ir-rata inizjali tal-infużjoni għandha tkun ta' 3 IU/siegha/kg biex jintlaħaq livell ta' FVIII ta' 100%. Għal kalkulazzjoni ta' mL/siegha, immultiplika r-rata tal-infużjoni f'IU/siegha/kg b'kg/bw/konċentrazzjoni tas-soluzzjoni (IU/mL).

Tabella 2: Eżempju għal kalkulazzjoni ta' rata ta' infużjoni għal infużjoni kontinwa wara injezzjoni bolus inizjali

	Livell mixtieq ta' FVIII fil-plażma	Rata ta' infużjoni IU/siegha/kg	Rata ta' infużjoni għal pazjent ta' 75 kg f' mL/siegha		
Tnehhija: 3 mL/siegha/kg			Konċentrazzjonijiet tas-soluzzjoni ta' rFVIII 100 IU/mL 200 IU/mL 400 IU/mL		
	100 % (1 IU/mL)	3.0	2.25	1.125	0.56
	60% (0.6 IU/mL)	1.8	1.35	0.68	0.34
	40% (0.4 IU/mL)	1.2	0.9	0.45	0.225

Rati ta' infużjoni oghla għandhom mnejn ikunu mehtieġa f' kondizzjonijiet ta' tnehhija aċċelerata waqt fsada magġuri jew f' każijiet ta' hsara estensiva fit-tessut waqt interventi kirurġiċi.

Wara l-perjodu inizjali ta' 24 siegħa ta' infużjoni kontinwa, it-tnehhija għandha tiġi kkalkulata mill-ġdid kuljum billi tintuża l-formula tal-istat fiss bil-livell imkejjet ta' FVIII u r-rata ta' infużjoni billi tintuża l-formula li ġejja:

tnehhija = rata ta' infużjoni/livell reali ta' FVIII.

Waq t infużjoni kontinwa, il-boroż għall-infużjoni għandhom jinbidlu kull 24 siegħa.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6 u l-fuljett ta' tagħrif.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Reazzjonijiet allergiċi magħrufa għal proteina li ġejja mill-ġrieden jew mill-hamsters.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip li jikkawżaw allergiji huma possibbli b' KOGENATE Bayer. Il-prodott fih traċċi ta' proteini tal-ġurdien u tal-hamster u proteini umani ohra minbarra fattur VIII (ara sezzjoni 5.1).

Jekk isehhu sintomi ta' sensittività eċċessiva, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex iwaqqfu l-użu tal-prodott mediċinali immedjatament u jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom.

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu horriġija, dardir, urtikarja ġeneralizzata, għafis fis-sider, tharhar, pressjoni baxxa u anafilassi. F'każ ta' xokk, għandu jiġi implimentat trattament mediku standard għal xokk.

Inibituri

Il-formazzjoni ta' anti-korpi li jinnewtralizzaw (inibituri) għall-fattur VIII, hija komplikazzjoni magħrufa fl-immaniġġjar ta' individwi li għandhom l-emofilija A. Dawn l-inibituri normalment huma immunoglobulini IgG, li jaġixxu kontra l-attività pro-koagulanti ta' fattur VIII, u jiġu mkejla f' Unitajiet Bethesda (BU- *Bethesda Units*) għal kull mL ta' plazma bl-użu tal-analiżi modifikata. Ir-riskju li wiehed jiżviluppa inibituri jiddependi fuq is-severità tal-marda kif ukoll fuq kemm ikun espost għall-fattur VIII, b'dan ir-riskju jkun l-ogħla fl-ewwel 20 ġurnata ta' esponiment. Rament, wiehed jista' jiżviluppa inibituri wara l-ewwel 100 ġurnata ta' esponiment.

Gew osservati kazijiet ta' inibitur rikorrenti (*titre baxx*) wara li pazjenti ttrattati minn qabel b'aktar minn 100 gurnata ta' esponiment u bi storja preċedenti li jiżviluppaw inibituri qalbu minn prodott ta' Fattur VIII għall-iehor. Għalhekk, huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha jiġu ssorveljati b'attenzjoni għall-okkorrenza ta' inibituri wara kull bidla tal-prodott.

Ir-rilevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri se tiddependi fuq it-titru tal-inibitur, b'inibituri ta' titru baxx li jkunu preżenti temporanjament jew jibqgħu b'titru baxx b'mod konsistenti jkollhom inqas riskju ta' rispons kliniku insuffiċjenti milli minn inibituri b'titru għoli.

B'mod ġenerali l-pazjenti kollha ttrattati bi prodotti ta' fattur VIII tal-koagulazzjoni, għandhom jiġu ssorveljati bir-reqqa għall-iżvilupp ta' inibituri permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi u testijiet tal-laboratorju xierqa. Jekk il-livelli mistennija tal-attività ta' fattur VIII fil-plażma ma jintlahqux, jew jekk il-hruġ ta' demm ma jiġix ikkontrollat b'doża adattata, għandu jsir ittestjar għall-preżenza ta' inibitur ta' fattur VIII. F'pazjenti b'livelli għoljin ta' inibitur, it-terapija b'fattur VIII tista' ma tkunx effettiva u għażliet terapewtiċi oħrajn għandhom jiġu kkunsidrati. L-immanigġjar ta' pazjenti bħal dawn għandu jkun immexxi minn tobba b'esperjenza fit-trattament ta' emofilja u inibituri ta' fattur VIII.

Infużjoni kontinwa

Fi studju kliniku dwar l-użu ta' infużjoni kontinwa f'interventi kirurġiċi, l-eparina ġiet użata biex timpedixxi tromboflebite fis-sit tal-infużjoni bħal fil-każ ta' infużjonijiet fil-vina oħra fuq perjodu ta' żmien twil.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

Avvenimenti kardjovaskulari

Pazjenti bl-emofilja b'fatturi ta' riskju jew mard kardjovaskulari jistgħu jkunu fl-istess riskju li jiżviluppaw avvenimenti kardjovaskulari bħal pazjenti mingħajr emofilja meta t-tagħqid tad-demm ikun ġie normalizzat permezz ta' trattament b'FVIII. Elevazzjoni tal-livelli ta' FVIII wara l-ġhoti, b'mod partikolari b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari eżistenti, tista' tpogġi pazjent fl-istess riskju ta' għeluq tal-kanali jew infart miokardjaku bħall-popolazzjoni li m'għandhomx l-emofilja. B'konsegwenza ta' dan, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati u mmonitorjati għal fatturi ta' riskju kardijaċi.

Komplikazzjonijiet relatati mal-kateter

Jekk tagħmir ta' access venuż ċentrali (CVAD - *central venous access device*) ikun meħtieġ, ir-riskju ta' komplikazzjonijiet relatati ma' CVAD inkluż infezzjonijiet lokali, batterimja u trombozi fis-sit tal-kateter, għandu jiġi kkunsidrat.

Dokumentazzjoni

Hu rakkomandat hafna li kull darba li KOGENATE Bayer jingħata lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinzamm assoċjazzjoni bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott mediċinali.

Popolazzjoni pedjatrika

It-twissijiet u l-prekawzzjonijiet elenkati japplikaw kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma giet irrappurtata l-ebda interazzjoni ta' KOGENATE Bayer ma' prodotti mediċinali ohra.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Ma sarux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b'KOGENATE Bayer.

Tqala u treddigh

Minhabba l-okkorrenza rari tal-emofilja A fin-nisa, mhux disponibbli esperjenza dwar l-użu ta' KOGENATE Bayer waqt it-tqala u t-treddigh. Ghalhekk, KOGENATE Bayer ghandu jintuza fit-tqala u t-treddigh biss meta jkun hemm indikazzjoni ċara.

Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

KOGENATE Bayer m'ghandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet allergiċi (li jistghu jinkludu anġjoedima, hruq u tingiż fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard, fwawar, urtikarja ġeneralizzata, uġigh ta' ras, horriqija, pressjoni baxxa, letargija, dardir, nuqqas ta' kwiet, takikardija, għafis tas-sider, tnemnim, rimettar, tharhir) ġew osservati bi prodotti ta' fattur VIII rikombinanti u f'xi każijiet jistghu jiżviluppaw f'anafilassi severa (li tinkludi xokk). B'mod partikolari r-reazzjonijiet relatati mal-ġilda jistghu jsehhu b'mod komuni, filwaqt li progressjoni għal anafilassi severa (li tinkludi xokk) hija meqjusa rari.

L-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti (inibituri) jista' jsehh f'pazjenti b'emofilja A kkurati b'fattur VIII, li jinkludi b'KOGENATE Bayer. Jekk isehhu tali inibituri, il-kondizzjoni sejra tidher bħala rispons kliniku insuffiċjenti. F'każijiet bħal dawn, huwa rakkomandat li jiġi kkuntattjat ċentru speċjalizzat tal-emofilja.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

It-tabella pprezentata hawn taht hi skont il-klassifika tas-sistemi u tal-organi MedDRA (SOC - *system organ classification*, u Livell ta' Terminu Preferut).

Il-frekwenzi ġew evalwati skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna: ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Tabella 3: Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina

Standard MedDRA Klassi tas-Sistemi u tal-organi	Frekwenza				
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna / mhux maghruf
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika	Inibizzjoni ta' FVIII (PUPs)*		Inibizzjoni ta' FVIII (PTPs)*		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Reazzjoni fil-post fejn tinghata l-infuzjoni		Reazzjoni bid-deni marbuta mal-infuzjoni (deni)	
Disturbi fis-sistema immuni		Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva marbuta mal-ġilda, (hakk, urtikarja u raxx)		Reazzjonijiet sistemici ta' Sensitività Eċċessiva (li jinkludu reazzjoni anafilattika, tqalligh, pressjoni tad-dem mhux normali, u sturdament)	
Disturbi fis-sistema nervuża					Disturb fis-sens tat-toghma

*Il-frekwenza hi bbażata fuq studji bil-prodott kollha li fihom FVIII li kienu jinkludu pazjenti b'emofilja A severa. PTPs = pazjenti kkurati qabel. PUPs (*previously untreated patients*) = pazjenti li ma ġewx ittrattati fil-passat

Popolazzjoni pedjatrika

Il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal huma mistennija li jkunu l-istess bhal dawk fil-gruppi kollha tal-popolazzjoni hlief għall-formazzjoni ta' inibitur.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medikinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medikinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni, ma ġie rappurtat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: medicini kontra emorraġija: fattur VIII tal-koagulazzjoni tad-demm, Kodiċi ATC: B02BD02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-kumpless tal-fattur VIII/fattur von Willebrand (vWF - *von Willebrand factor*) huwa magħmul minn żewġ molekuli (fattur VIII u vWF) li għandhom funzjonijiet fiżjoloġiċi differenti. Meta jingħata permezz ta' infużjoni lill-pazjent bl-emofilja, il-fattur VIII jehel ma' vWF fiċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent. Meta l-fattur VIII ikun attiv, huwa jaħdem bħala ko-fattur fuq il-fattur IX attiv, biex b'hekk iżid ir-rata ta' bidla tal-fattur X għal fattur X attiv. Meta l-fattur X ikun attiv, huwa jbidel prothrombin għal thrombin. Imbagħad thrombin ibiddel fibrinogen għal fibrin u b'hekk id-demm ikun jista' jagħqad. L-emofilja A hija marda ereditarja li taffettwa l-koagulazzjoni tad-demm, li tgħaddi mill-kromosoma tas-sess u hija kkawżata minn livelli mnaqqsa ta' fattur VIII:C u twassal għall-kwantità kbira ta' fsada fil-ġogi, muskoli, jew organi interni, kemm b'mod spontanju kif ukoll wara xi aċċident jew trawma kirurgika. Permezz ta' terapija ta' sostituzzjoni l-livelli ta' fattur VIII fil-plażma jiziedu u b'hekk tkun tista' ssehh tiswija temporanja tad-defiċjenza tal-fattur u tnaqqas it-tendenza ta' fsada.

Effetti farmakodinamiċi

Determinazzjoni tal-ħin ta' tromboplastin parzjali attiv (aPTT - *activated partial thromboplastin time*) huwa metodu konvenzjonali ta' assaġġ *in vitro* li jkejjel l-attività bijoloġika ta' fattur VIII. aPTT huwa itwal fil-pazjenti kollha li għandhom l-emofilja. Il-grad u t-tul ta' żmien tan-normalizzazzjoni ta' aPTT osservat wara l-ġoti ta' KOGENATE Bayer huwa simili għal dak miksub b'fattur VIII li jkun ġie mill-plażma.

Infużjoni Kontinwa

Fi studju kliniku li twettaq fuq pazjenti adulti b'emofilja A li kellhom operazzjoni maġġuri, intwera li KOGENATE Bayer jista' jintuża għall-infużjoni kontinwa fl-operazzjonijiet (qabel, matul u wara l-operazzjoni). F'dan l-istudju ntużat l-eparina biex tiġi evitata tromboflebite fis-sit tal-infużjoni bħal fil-każ ta' kwalunkwe infużjonijiet fil-vini fit-tul ohrajn.

Sensittività eċċessiva

Waq t l-istudji, l-ebda pazjent ma żviluppa *titres* ta' antikorpi ta' rilevanza klinika kontra l-ammonti żgħar hafna ta' proteini mill-ġrieden u mill-hamster preżenti fil-preparazzjoni. Madankollu, f'ċerti pazjenti predisposti xorta hemm il-possibbiltà ta' reazzjonijiet allergiċi għas-sustanzi kostitwenti, eż. ammonti żgħar hafna ta' proteina mill-ġrieden u mill-hamster preżenti fil-preparazzjoni (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Induzzjoni ta' Tolleranza Immuni (ITI - *Immune Tolerance Induction*)

Dejta dwar Induzzjoni ta' Tolleranza Immuni ngabret f'pazjenti b'emofilja A li kienu żviluppaw inibituri għal FVIII. Saret analiżi retrospettiva fuq 40 pazjent, u 39 pazjent ġew inklużi fi studju kliniku prospettiv li nbda mill-investigatur. Id-dejta turi li KOGENATE Bayer intuża biex jinduċi tolleranza immuni. F'pazjenti fejn tkun inkisbet tolleranza immuni, il-hrug ta' demm jista' jiġi evitat jew ikkontrollat mill-ġdid b'KOGENATE Bayer, u l-pazjenti jkunu jistgħu jkomplu bi trattament profilattiku bħala terapija ta' manteniment.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-analizi ta' kull irkupru rreġistrat *in vivo* f'pazjenti ttrattati minn qabel uriet zieda medja ta' 2% kull IU/kg ta' piż tal-gisem għal KOGENATE Bayer. Dan ir-rizultat huwa simili għall-valuri rrapportati għal fattur VIII li ġej mill-plażma tal-bniedem.

Distribuzzjoni u eliminazzjoni

Wara l-ghoti ta' KOGENATE Bayer, l-oghla attività tal-fattur VIII naqset permezz ta' degradazzjoni esponenzjali f'żewġ fażijiet b'half-life terminali medja ta' madwar 15-il siegħa. Dan huwa simili għal dak ta' fattur VIII li ġej mill-plażma li għandu half-life terminali medja ta' madwar 13-il siegħa. Aktar parametri farmakokinetiċi ta' KOGENATE Bayer għall-injezzjoni bolus huma: żmien medju residenzjali [MRT (0-48)] ta' madwar 22 siegħa, u tnehhija ta' madwar 160 mL/siegħa. Tnehhija medja fil-linja bażi għal 14-il pazjent adult li kellhom interventi kirurġiċi maġġuri b'infużjoni kontinwa hija ta' 188 mL/siegħa li tikkorrispondi għal 3.0 mL/siegħa/kg (firxa 1.6-4.6 mL/siegħa/kg).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Anke dożi li huma diversi drabi oghla mid-doża klinika rakkomandata (meta mqabbel mal-piż tal-gisem) naqsu milli juru effetti ta' tossiċità akuta jew subakuta ta' KOGENATE Bayer fuq annimali tal-laboratorju (gurdien, far, fenek, u kelb).

Minhabba r-rispons immuni għal proteini eteroloġiċi fl-ispeċi mammiferi kollha li mhumieqx umani, ma twettqux studji speċifiċi b'octocog alfa b'ghoti ripetuti, bħall-studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, tossiċità kronika, u karċinoġenicità.

Ma sarux studji dwar il-potenzjal mutageniku ta' KOGENATE Bayer peress li ma seta jiġi osservat l-ebda potenzjal mutageniku *in vitro* jew *in vivo* għall-prodott predeċessor ta' KOGENATE Bayer.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Trab

Glycine
Sodium chloride
Calcium chloride
Histidine
Polysorbate 80
Sucrose

Solvent

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawm imsemmija fis-sezzjoni 6.6.

Għandhom jintużaw biss il-komponenti ipprovduti (kunjett tat-trab, siringa mimlija għal-lest bis-solvent, adattatur tal-kunjett u sett biex ittaqqab il-vina) għar-rikostituzzjoni u l-injezzjoni billi t-trattament jista' tfalli minhabba li l-fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni tal-bniedem jista' jiġi assorbit fuq l-uċuħ interni ta' xi tagħmir tal-infużjoni.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar.

Wara r-rikostituzzjoni, minn aspekk mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmienijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu, huma r-responsabbiltà tal-utent.

Madankollu, waqt studji *in vitro*, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f' temperatura ta' 30°C f' boroż tal-PVC għall-infużjoni kontinwa. Wara r-rikostituzzjoni, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 3 sigħat fi studji *in vitro*.

Tagħmlux fil-frigġ wara r-rikostituzzjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friza. Żomm il-kunjetti u s-siringa mimlija għal-lest fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Fiz-żmien totali li fih idum tajjeb ta' 30 xahar, meta l-prodott jinżamm fil-kaxxa ta' barra tiegħu jista' jinħażen f' temperatura ambjentali (sa 25°C) għal perjodu limitat ta' 12-il xahar. F'dan il-każ il-prodott jiskadi fit-tmiem ta' dan il-perjodu ta' 12-il xahar jew fid-data ta' skadenza fuq il-kunjett tal-prodott, liema minnhom tigi l-ewwel. Id-data l-għdida ta' meta jiskadi għandha tigi mmarkata fuq il-kartuna ta' barra.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant

Kull pakkett ta' KOGENATE Bayer fih:

- kunjett wiehed li fih it-trab (kunjett ta' 10 mL, tal-ħgieg trasparenti tip1 b'tapp griż magħmul minn tahlita ta' gomma halogenobutyl li ma fihx latex u sigill tal-aluminju.
- siringa wahda mimlija għal-lest b' 2.5 mL (għal 250 IU, 500 IU u 1000 IU) jew 5 mL (għal 2000 IU u 3000 IU) solvent (ċilindru tal-ħgieg trasparenti tip 1 b'tapp griż magħmul minn tahlita ta' gomma bromobutyl li ma fihx latex)
- bastun tal-plaġer tas-siringa
- adattatur tal-kunjett
- sett biex ittaqqaq il-vina
- żewġ imsielah bl-alkohol biex jintużaw darba
- żewġ imsielah xotti
- żewġ stikek

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Istruzzjonijiet dettaljati dwar kif għandu jiġi ppreparat u mogħti jinstabu fil-fuljett ta' tagħrif ipprovdut ma' KOGENATE Bayer.

Il-prodott mediċinali rikostitwit huwa soluzzjoni ċara u bla kulur.

Trab ta' KOGENATE Bayer għandu jiġi rikostitwit biss bis-solvent ipprovdut (2.5 mL (għal 250 IU, 500 IU u 1000 IU) jew 5 mL (għal 2000 IU u 3000 IU) ilma għall-injezzjonijiet) fis-siringa mimlija għal-lest u l-adattatur tal-kunjett. Għall-infużjoni, il-prodott għandu jiġi ppreparat taħt kondizzjonijiet aseptiċi. Jekk xi komponent tal-pakkett ikun miftuh jew ikollu l-ħsara, tużax dan il-komponent.

Dawwar il-kunjett bil-mod sakemm it-trab jinħall kollu. Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni hija ċara. Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-ghoti. Tużax KOGENATE Bayer jekk tinnota frak li jidher jew is-soluzzjoni tkun imdardra.

Wara li tirrikostitwixxi, s-soluzzjoni ghandha terġa' tingibed fis-siringa. KOGENATE Bayer ghandu jiġi rikostitwit u mogħti permezz tal-komponenti pprovduti ma' kull pakkett.

Il-prodott rikostitwit ghandu jiġi ffiltrat qabel ma jingħata biex jitneħħa xi frak li jista' jkun preżenti fis-soluzzjoni. Il-filtrazzjoni ssir permezz tal-adattatur tal-kunjett.

Biex jintuża darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT- TQEGHID FIS-SUQ-

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: ta' 04 Awwissu 2000
Data tal-aħħar tiġdid: 06 ta' Awwissu 2010

10. DATA TA' REVIŻJONI TAL-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manufattur(i) tas-sustanza bijoloġika attiva

Bayer Corporation (detentur tal-liċenzja)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA - GHAS-SISTEMA BIO-SET

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

KOGENATE Bayer 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni (octocog alfa)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

KOGENATE Bayer 250 IU fih (250 IU / 2.5 mL) = 100 IU octocog alfa f'kull mL wara r-rikostituzzjoni.
KOGENATE Bayer 500 IU fih (500 IU / 2.5 mL) = 200 IU octocog alfa f'kull mL wara r-rikostituzzjoni.
KOGENATE Bayer 1000 IU fih (1000 IU / 2.5 mL) = 400 IU octocog alfa f'kull mL wara r-rikostituzzjoni.
KOGENATE Bayer 2000 IU fih (2000 IU / 5 mL) = 400 IU octocog alfa f'kull mL wara r-rikostituzzjoni.
KOGENATE Bayer 3000 IU fih (3000 IU / 5 mL) = 600 IU octocog alfa f'kull mL wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMACEWTIKA U KONTENUT

Sistema Bio-Set:

Kunnett wiehed flimkien mas-sistema Bio-Set li fih it-trab għal soluzzjoni għal injezzjoni.
Siringa waħda mimlija għal-lest b'2.5 mL jew 5 mL ilma għall-injezzjonijiet b'bastun tal-planger separat.
Sett biex ittaqqab il-vina wiehed
2 imsielah bl-alkohol biex jintużaw darba
2 imsielah xotti
2 stikek

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vina, doża li tintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

EXP (Fi tmiem perjodu ta' 12-il xahar jekk mahżun f'temperatura ambjentali):

Tużax wara din id-data.

Jista' jinhażen f'temperaturi sa 25°C sa 12-il xahar sad-data ta' skadenza indikata fuq it-tikketta.

Innota d-data ta' skadenza ġdida fuq il-kaxxa.

Wara r-rikostituzzjoni, il-prodott irid jintuża fi żmien 3 sigħat. Tagħmlux fil-frigġ wara r-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjetti u s-siringa mimlija għal-lest fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kwalunkwe soluzzjoni mhux użata trid tintrema.

11. ISEM U INDIRIZZ TAL-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

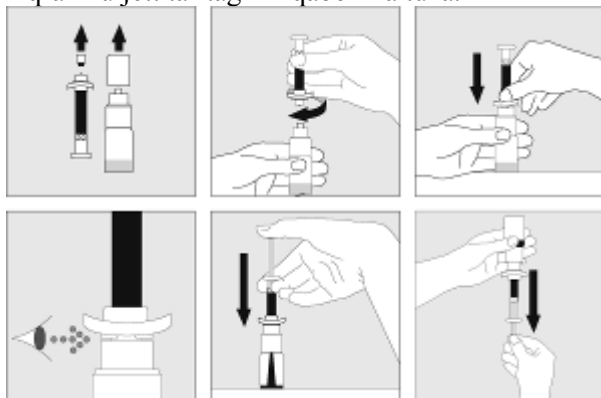
13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel ma tuża.



16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA - GHALL-ADATTATUR TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

KOGENATE Bayer 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni (octocog alfa)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

KOGENATE Bayer 250 IU fih (250 IU / 2.5 mL) = 100 IU octocog alfa f'kull mL wara r-rikostituzzjoni.
KOGENATE Bayer 500 IU fih (500 IU / 2.5 mL) = 200 IU octocog alfa f'kull mL wara r-rikostituzzjoni.
KOGENATE Bayer 1000 IU fih (1000 IU / 2.5 mL) = 400 IU octocog alfa f'kull mL wara r-rikostituzzjoni.
KOGENATE Bayer 2000 IU fih (2000 IU / 5 mL) = 400 IU octocog alfa f'kull mL wara r-rikostituzzjoni.
KOGENATE Bayer 3000 IU fih (3000 IU / 5 mL) = 600 IU octocog alfa f'kull mL wara r-rikostituzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMACEWTIKA U KONTENUT

Adattatur tal-kunjett:

Kunjett wiehed bi trab għal soluzzjoni għal injezzjoni.

Siringa waħda minlija għal-lest b'2.5 mL jew 5 mL ilma għall-injezzjonijiet b'bastun tal-planger separat

Adattatur tal-kunjett wiehed

Sett biex ittaqqab il-vina wiehed

2 imsielah bl-alkohol biex jintużaw darba

2 imsielah xotti

2 stikek

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vina, doża li tintuża darba biss.

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

EXP (Fi tmiem perjodu ta' 12-il xahar jekk mahzun f'temperatura ambjentali):

Tużax wara din id-data.

Jista' jinhażen f'temperaturi sa 25°C sa 12-il xahar sad-data ta' skadenza indikata fuq it-tikketta.

Innota d-data ta' skadenza ġdida fuq il-kaxxa.

Wara r-rikostituzzjoni, il-prodott irid jintuża fi żmien 3 sigħat. Tagħmlux fil-frigġ wara r-rikostituzzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjetti u s-siringa mimlija għal-lest fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kwalunkwe soluzzjoni mhux użata trid tintrema.

11. ISEM U INDIRIZZ TAL-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

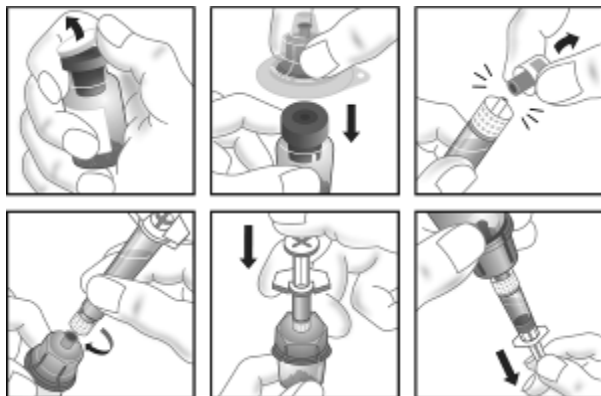
13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel ma tuża.



16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT BIT-TRAB GHAL SOLUZZJONI GHALL-INJEZZJONI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

KOGENATE Bayer 250 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 500 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 1000 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 2000 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 3000 IU trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni (octocog alfa)

Użu għal ġol-vini.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

250 IU (octocog alfa) (100 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).
500 IU (octocog alfa) (200 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).
1000 IU (octocog alfa) (400 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).
2000 IU (octocog alfa) (400 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).
3000 IU (octocog alfa) (600 IU/mL wara r-rikostituzzjoni).

6. OHRAJN

Bayer-Logo

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST B'2.5 mL jew 5 mL ILMA GHALL-INJEZZJONIJIET

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ilma għall-injezzjonijiet

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

2.5 mL [għar-rikostituzzjoni tal-qawwiet 250/500/1000 IU]

5 mL [għar-rikostituzzjoni tal-qawwiet 2000/3000 IU]

6. OHRAJN

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

KOGENATE Bayer 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni (octocog alfa)

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu KOGENATE Bayer u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża KOGENATE Bayer
3. Kif għandek tuża KOGENATE Bayer
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen KOGENATE Bayer
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu KOGENATE Bayer u għalxiex jintuża

KOGENATE Bayer fih is-sustanza attiva Fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni uman (octocog alfa).

KOGENATE Bayer jintuża għat-trattament u l-profilassi ta' fsada f'adulti, adolexxenti u tfal ta' kull età li għandhom l-emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII).

Dan il-prodott ma fihx il-fattur von Willebrand u għalhekk m'għandux jintuża fil-marda von Willebrand.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża KOGENATE Bayer

Tużax KOGENATE Bayer

- jekk inti allergiku għal octocog alfa jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6 u t-tmiem ta' sezzjoni 2).
 - jekk inti allergiku/a għall-proteina li ġejja mill-grieden jew mill-ħamsters.
- Jekk int m'intiex żgur dwar dan, staqsi lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Oqghod attent hafna b'KOGENATE Bayer u kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk:

- ikollok esperjenza ta' tagħfis fis-sider, sturdament, thossok dghajjef jew thoss li se jhossok hażin, jew thossok stordut waqt li bil-wieqfa, tista' tkun qed tbat minn reazzjoni allergika rari u severa li ssehh għal għarrieda (hekk imsejha reazzjoni anafilattika) għal din il-medicina. Jekk jiġri dan, **waqqaf l-għoti tal-prodott** minnufih u fittex parir mediku.
- il-fsada tieghek mhux qed tiġi kkontrollata bid-doża tieghek tas-soltu ta' din il-medicina. Il-formazzjoni ta' inibituri (antikorpi) hi kumplikazzjoni magħrufa li tista' ssehh matul il-kura bil-medicini kollha li fihom Fattur VIII. Dawn l-inibituri, speċjalment f'livelli għoljin, ma jhallux il-kura taħdem kif suppost, u inti jew it-tifel/tifla tieghek se tiġu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' dawn l-inibituri. Jekk il-fsada tieghek jew tat-tifel/tifla tieghek ma tkunx qed tiġi kkontrollata b'KOGENATE Bayer, għid lit-tabib tieghek minnufih.
- qabel tkun żviluppajt inibitur ta' fattur VIII u tbiddel il-prodotti ta' fattur VIII, tista' tkun f'riskju li l-inibitur jerga' jitfaċċa.
- ġejt avżat li għandek mard tal-qalb jew li għandek riskju ta' mard tal-qalb.
- tehtieg tagħmir ta' aċċess venuż ċentrali (CVAD - *central venous access device*) għall-għoti ta' KOGENATE Bayer. Tista' tkun f'riskju ta' komplikazzjonijiet relatati ma' CVAD inkluż infezzjonijiet lokali, batterja fid-dem (batterimja) u l-formazzjoni ta' embolu tad-dem fil-kanal tad-dem (trombożi) fejn jiddaħhal il-kateter.

It-tabib tieghek għandu mnejn iwettaq xi testijiet biex jiżgura li d-doża attwali ta' din il-medicina tipprovdi livelli xierqa ta' Fattur VIII.

Medicini ohra u KOGENATE Bayer

Mhux magħruf li hemm prodotti medicinali li ma jaqblux ma' KOGENATE Bayer. Madankollu, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina ohra.

Tfal u adolexxenti

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet elenkati japplikaw għall-pazjenti ta' kull età, adulti u tfal.

Tqala, treddigh u fertilità

Esperjenza dwar il-fertilità jew l-użu ta' KOGENATE Bayer waqt it-tqala u t-treddigh mhux disponibbli. Għalhekk, jekk inti tqila jew qed tredda, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

KOGENATE Bayer mhux probabbli li jaffettwa l-fertilità f'pazjenti rġiel jew nisa, peress li s-sustanza attiva ssehh b'mod naturali fil-ġisem.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma kien osservat lebda effett fuq il-hila ta' sewqan u thaddim ta' magni.

KOGENATE Bayer fih is-sodium

Dan il-prodott medicinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) sodium f'kull kunjett, u għalhekk huwa kkunsidrat essenzjalment "hieles mis-sodium".

Dokumentazzjoni

Huwa rakkomandat li kull darba li tuża KOGENATE Bayer, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu dokumentati.

3. Kif għandek tuża tuża KOGENATE Bayer

Dejjem għandek tuża din il-medicina eżatt kif deskritt f'dan il-fuljett jew skont il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tieghek jekk ikollok xi dubju.

Trattament ta' hruġ ta' demm

It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża ta' din il-medicina u kemm-il darba għandek tużaha sabiex ikollok il-livell meħtieġ ta' attività ta' fattur VIII fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek dejjem għandu jaġġusta d-doża u l-frekwenza tal-ġhota skont il-htigijiet individwali tiegħek. Kemm għandek tuża KOGENATE Bayer u d-drabi li għandek tużah jiddependi fuq diversi fatturi bħal:

- il-piż tiegħek
- is-severità tal-emofilja tiegħek
- fejn ikun il-hruġ ta' demm u kemm ikun serju
- jekk għandekx inibituri u kemm hu għoli t-titre tal-inibitur
- il-livell ta' fattur VIII meħtieġ.

Prevenzjoni ta' hruġ tad-demm

Jekk qed tuża KOGENATE Bayer biex tevita fsada (profilassi), it-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża għalik. Din ġenerlament tkun fil-firxa ta' 20 sa 40 IU ta' octocog alfa għal kull kg ta' piż tal-ġisem, mogħtija kull jumejn sa 3 ijiem. Madankollu, f'ċerti każijiet, speċjalment għal pazjenti żgħar, jista' jkun meħtieġ li d-doži jingħataw aktar ta' spiss jew li d-doži jkunu aktar għoljin.

Testijiet tal-laboratorju

Huwa rakkomandat hafna li jsiru testijiet xierqa tal-laboratorju tal-plażma f'intervalli xierqa sabiex jiġi żgurat li livelli xierqa ta' fattur VIII ikunu ġew milhuqa u miżmuma. Għal intervent kirurġiku maġġur, għandu jsir monitoraġġ mill-qrib tat-terapija ta' sostituzzjoni permezz ta' analiżi tal-koagulazzjoni.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

KOGENATE Bayer jista' jintuża fi tfal ta' kull età.

Jekk il-hruġ ta' demm ma jiġix ikkontrollat

Jekk il-livell ta' fattur VIII fil-plażma jonqos milli jilhaq il-livelli mixtieqa, jew jekk il-fsada ma tkunx ikkontrollata wara doża li tkun tidher xierqa, jista' jkun li tkun żviluppajt inibituri ta' fattur VIII. Dan għandu jiġi ċcekjat minn tabib bl-esperjenza.

Jekk inti tal-fehma li l-effett ta' din il-medicina huwa qawwi wisq jew dgħajfef wisq, kellek lit-tabib tiegħek.

Pazjenti b'inibituri

Jekk it-tabib tiegħek ikun qallek li żviluppajt inibituri ta' fatturi VIII, jista' jkollok bżonn ta' ammont akbar ta' din il-medicina biex tikkontrolla fsada. Jekk din id-doża ma tikkontrollax il-fsada t-tabib tiegħek jista' jikkonsidra li jaġġistik prodott addizzjonali, konċentrat ta' fattur VIIa jew konċentrat ta' kumpless ta' prothrombin (attivat).

Dawn it-trattamenti għandha tingħata riċetta għalihom minn tobba b'esperjenza fil-kura ta' pazjenti b'emofilja A. Kellek lit-tabib tiegħek jekk tkun trid aktar informazzjoni dwar dan.

Iżżidx id-doża tiegħek tal-medicina li tuża biex tikkontrolla l-hruġ ta' demm mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Tul ta' żmien tat-trattament

It-tabib tiegħek se jgħidlek, kemm u kull meta għandha tingħata din il-medicina.

Ġenerlament, it-terapija ta' sostituzzjoni b'KOGENATE Bayer hija trattament tul il-ħajja kollha tal-pazjent.

Kif jingħata KOGENATE Bayer

Din il-medicina hija maħsuba għal injezzjoni ġo vina fuq 2 sa 5 minuti skont il-volum totali u l-livell ta' kumdità tiegħek u għandha tintuża fi żmien 3 sigħat wara r-rikostituzzjoni.

Kif KOGENATE Bayer jiġi ppreparat għall-ġhota

Uża biss l-oġġetti (kunjett bit-trab b'għatu tal-Bio-Set, siringa mimlija għal-lest li fiha solvent u sett biex ittaqqab il-vina) li huma pprovduti ma' kull pakkett ta' din il-medicina. Jekk dawn il-komponenti

ma jistghux jintużaw, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Jekk xi komponent tal-pakkett ikun miftuħ jew ikollu l-hsara, tużahx.

Għandek tiffiltra l-prodott rikostitwit qabel l-ghoti biex tneħhi xi frak li jista' jkun hemm fis-soluzzjoni. **Tiffiltra** billi ssegwi l-passi ta' rikostituzzjoni u/jew ta' għoti kif deskritt hawn taht. Uża s-sett biex ittaqqab il-vina pprovdut għax fih filtru fil-pajp. Jekk ma tistax tuża s-sett biex ittaqqab il-vina pprovdut, uża filtru separat skont l-istruzzjonijiet tal-infermier jew tat-tabib tiegħek.

Tużax s-sett biex ittaqqab il-vina pprovdut biex tiġbed id-demm għax fih filtru fil-pajp. Meta jkollok tiġbed id-demm qabel infużjoni, uża sett għall-ghoti minghajr filtru, imbagħad infuza din il-medicina minn ġewwa filtru tal-injezzjoni. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar din il-medicina u filtri separati kompatibbli, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Din il-medicina **m'għandhiex** tithallat ma' soluzzjonijiet għall-infużjoni ohra. Tużax soluzzjonijiet li jkun fihom frak viżibbli jew li huma mdardrin. Segwi b'attenzjoni l-istruzzjonijiet mogħtija mit-tabib tiegħek u uża **l-istruzzjonijiet dettaljati għar-rikostituzzjoni u l-ghoti pprovduti fl-aħħar ta' dan il-fuljett**.

Jekk tuża KOGENATE Bayer aktar milli suppost

Ma kienu rrapportati l-ebda każijiet ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni. Jekk użajt aktar KOGENATE Bayer milli suppost, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tuża KOGENATE Bayer

- Kompli bid-doża li jmiss tiegħek minnufih u ssokta f'intervalli regolari kif rakkomandat mit-tabib tiegħek.
- **M'għandekx** tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk trid tieqaf tuża KOGENATE Bayer

Tieqafx tuża KOGENATE Bayer minghajr ma tikkonsulta t-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhall-kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-iktar effetti sekondarji **serji** huma **reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva** jew xokk anafilattiku (effett sekondarju rari).

Jekk isehhu reazzjonijiet allergiċi jew anafilattiċi, l-injezzjoni/infużjoni għandhom **jitwaqqfu immedjatament**. **Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek immedjatament**.

Għal tfal li ma kinux ikkurati qabel b'medicini li fihom Fattur VIII, antikorpi inibituri (ara sezzjoni 2) jistghu jiffurmaw b'mod komuni hafna (aktar minn pazjent 1 minn kull 10); madankollu, pazjenti li jkunu rċivew kura b'Fattur VIII fil-passat (aktar minn 150 jum ta' kura), ir-riskju huwa mhux komuni (inqas minn pazjent 1 minn kull 100). Jekk dan isehh, il-medicini tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek jistghu ma jibqgħux jahdmu kif suppost, u inti jew it-tifel/tifla tiegħek jista' jkollkom hrug ta' demm persistenti. Jekk dan isehh għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Effetti sekondarji possibbli ohra:

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda li qed jużawh minn kull 10):

- raxx/raxx bil-hakk
- reazzjonijiet lokali fil-post fejn tkun injettajt il-medicina (eż. sensazzjoni ta' hrug, hmura temporanja)

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda li qed tużah minn kull 1,000):

- reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jinkludu reazzjoni allergika severa għal għarrieda (li tista' tinkludi horriqija, dardir, urtikarja, angjoedima, tertir ta' bard, fwawar, uġigh ta' ras, letargija, tharhir jew diffikultà biex tiehu nifs, irrekwitezza, takikardija, tneħħim jew xokk anafilattiku, eż. għafsa fis-sider/thossok ma tiflahx, sturdament u dardir u pressjoni tad-demem kemmxejn baxxa, li tista' tagħmlek sturdut waqt li tkun bil-wieqfa)
- deni

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):

- disturb fis-sens tat-togħma (togħma stramba)

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi waqt l-injezzjoni/infużjoni:

- għafsa fis-sider/thossok ma tiflahx
- sturdament
- pressjoni kemmxejn baxxa (pressjoni tad-demem kemmxejn imnaqqsa, li tista' tagħmlek sturdut waqt li tkun bil-wieqfa)
- dardir

Jista' jkun li din tkun indikazzjoni bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u anafilattici. Jekk isehhu reazzjonijiet allergici jew anafilattici, **waqqaf l-injezzjoni/infużjoni minnufih. Jekk joġġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek minnufih.**

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Waqt studji klinici, l-ebda pazjent ma żviluppa *titres* ta' antikorpi rilevanti b'mod kliniku kontra ammonti żgħar ta' proteini mill-ġrieden u mill-hamster preżenti fil-prodott F'ċertu pazjenti predisposti xorta hemm il-possibbiltà ta' reazzjonijiet allergici għas-sustanzi li hemm f'din il-medicina, eż. ammonti żgħar ta' proteina mill-ġurdien u mill-hamster.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendici V. Bilh tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen KOGENATE Bayer

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Ahzen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friza. Żomm il-kunjett u s-siringa mimlija għal-lest fil-kaxxa ta' barra sabiex tiqja' mid-dawl.

Sad-data ta' meta tiskadi indikata fuq it-tikketta, meta din il-medicina tinzamm fil-kaxxa ta' barra tista' tinhazen f'temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu limitat ta' 12-il xahar. F'dan il-każ, din il-medicina tiskadi fit-tmiem ta' dan il-perjodu ta' 12-il xahar jew fid-data ta' meta tiskadi fuq il-kunjett tal-prodott, skont liema minnhom tiġi l-ewwel. Trid tiehu nota tad-data ta' meta tiskadi l-gdida fuq il-kaxxa ta' barra.

Tagħmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-frigġ. Is-soluzzjoni rikostitwita trid tintuża fi żmien 3 sigħat. Dan il-prodott huwa għall-użu ta' darba biss. Kull soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak jew s-soluzzjoni tidher imdardra.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih KOGENATE Bayer

Trab

Is-sustanza **attiva** hi l-Fattur VIII tal-koagulazzjoni umana (octocog alfa) magħmul permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA. Kull kunjett ta' KOGENATE Bayer fih ammont nominali ta' 250, 500, 1000, 2000 jew 3000 IU octocog alfa.

Is-sustanzi **l-oħra** huma glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80, u sucrose (*ara t-tmiem ta' sezzjoni 2*).

Solvent

Ilma għall-injezzjonijiet

Kif jidher KOGENATE Bayer u l-kontenut tal-pakkett

KOGENATE Bayer huwa pprovdut bħala trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni u huwa trab niexef li jista' jkun magħqud ta' lewn bajdani sa kemmxejn fl-isfar. Is-siringa mimlija għal-lest fiha ilma għall-injezzjonijiet li għandu jintuża biex tirrikostitwixxi l-kontenut tal-kunjett. Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni hija ċara. Tagħmir mediku għar-rikostituzzjoni u l-ghoti huwa pprovdut ma' kull pakkett ta' din il-medicina.

Kull pakkett ta' Kogenate Bayer fih kunjett bis-sistema Bio-Set li titrasferixxi u siringa mimlija għal-lest b'bastun tal-planger separat, kif ukoll sett biex ittaqqab il-vina (għal injezzjoni ġewwa vina), żewġ imsielah bl-alkohol, żewġ imsielah xotti u żewġ stikek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: 359 02 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 897 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

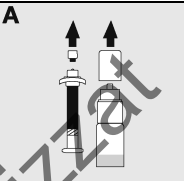
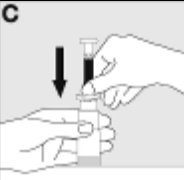
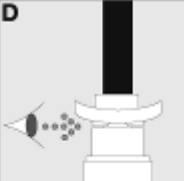
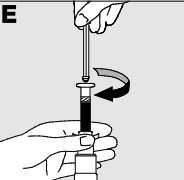
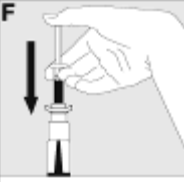
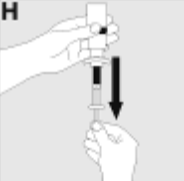
Bayer plc

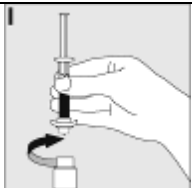
Tel: +44-(0)118 206 3000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

Istruzzjonijiet dettaljati ghar-rikostituzzjoni u l-ghoti ta' KOGENATE Bayer bl-użu ta' kunjett b'ghatu ghar-rikostituzzjoni (Sistema Bio-Set):

1.	Aħsel idejk sew bis-sapun u l-ilma fietel. Is-soluzzjoni għandha tiġi ppreparata fuq wiċċ nadif u xott.	
2.	Saħhan il-kunjett tat-trab magħluq u s-siringa tas-solvent f'idejk sakemm thosshom shan daqs idejk. Il-materjal m'għandux ikun aktar sħun mit-temperatura tal-ġisem (m'għandux ikun aktar minn 37 °C).	
3.	Nehhi l-ghatu mill-kunjett tat-trab billi ċċaqalqu bil-mod minn naha għal ohra diversi drabi, waqt li fl-istess hin tiġbed 'il fuq. Nehhi t-tapp meħmuż mal-ghatu l-abjad mis-siringa (A).	
4.	Bil-mod waħhal is-siringa mal-kunjett tat-trab (B).	
5.	Poġġi l-kunjett fuq wiċċ riġidu u li ma jiżloqx u żommu sod b'id waħda. Imbagħad aghfas il-pjanċa tas-saba' hdejn it-tarf tas-siringa bis-saħha 'l isfel billi tuża s-saba' l-kbir u l-werrej (C) sakemm il-pjanċa tas-saba' tmiss it-tarf ta' fuq tal-ghatu tar-rikostituzzjoni (Bio-Set).	
	Dan jindika li s-sistema hija attivata (D).	
6.	Ehmeż il-bastun tal-plaġer mas-siringa billi ddawwarha mat-tapp tal-lastku (E).	
7.	Injetta s-solvent fil-kunjett li fih it-trab billi timbotta l-plaġer tas-siringa bil-mod 'l isfel (F).	
8.	Holl it-trab billi ddawwar il-kunjett bil-mod (G). Thawwad il-kunjett! Kun ċert li t-trab ikun inħall kollu qabel l-użu. Spezzjona viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-ghoti. Tużax soluzzjonijiet li jkun fihom frak li jidher jew li jkunu mdardra.	
9.	Dawwar il-kunjett/siringa ta' taħt fuq u ttrasferixxi s-soluzzjoni fis-siringa billi tiġbed il-plaġer bil-mod u b'mod sod 'il barra (H). Kun ċert li l-kontenut kollu tal-kunjett jingibed fis-siringa. Żomm is-siringa wieqfa u mbotta l-plaġer sakemm ma tibqax arja fis-siringa.	

10.	Applika turnikett. Iddetermina fejn se taghti l-injezzjoni, naddaf il-ġilda b'imselha bl-alkohol u pprepara s-sit tal-injezzjoni b'mod antiseptiku kif irrakomandalek it-tabib tiegħek. Taqqab il-vina, u wahhal is-sett biex ittaqqab il-vina sew bi stikk.	
11.	Dawwar is-siringa biex tholl il-kunjett (I).	
12.	Ehmeż is-siringa mas-sett biex ittaqqab il-vina billi ddawwarha lej il-lemin u tiżgura li ma jidholx demm fis-siringa (J).	
13.	Nehhi t-turnikett!	
14.	Injetta s-soluzzjoni ġol-vina fuq medda ta' 2 sa 5 minuti, waqt li żżomm għajnejk fuq il-pozizzjoni tal-labra.	
15.	Jekk tkun mehtieġa doża oħra, nehhi s-siringa l-vojtta billi ddawwarha lej ix-xellug. Irrikostitwixxi l-ammont mixtieq tal-prodott, waqt li tirrepeti passi 2 – 9, uża siringa ġdida u qabbadha mas-sett biex ittaqqab il-vina.	
16.	Jekk ma tkunx mehtieġa doża oħra, nehhi s-sett biex ittaqqab il-vina u s-siringa. Żomm imselha sew fuq il-post tal-injezzjoni fuq dirgħajk s'irrat għal madwar 2 minuti. Fl-aħħar, applika <i>pressure dressing</i> fejn tajt l-injezzjoni u kkunsidra jekk tkunx mehtieġa stikk.	

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

KOGENATE Bayer 250 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 500 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 1000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 2000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
KOGENATE Bayer 3000 IU trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni (octocog alfa)

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu KOGENATE Bayer u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża KOGENATE Bayer
3. Kif għandek tuża KOGENATE Bayer
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen KOGENATE Bayer
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu KOGENATE Bayer u għalxiex jintuża

KOGENATE Bayer fih is-sustanza attiva Fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni uman (octocog alfa).

KOGENATE Bayer jintuża għat-trattament u l-profilassi ta' fsada f'adulti, adolexxenti u tfal ta' kull età li għandhom l-emofilja A (nuqqas kongenitali tal-fattur VIII).

Dan il-prodott ma fihx il-fattur von Willebrand u għalhekk m'għandux jintuża fil-marda von Willebrand.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża KOGENATE Bayer

Tużax KOGENATE Bayer

- jekk inti allergiku għal octocog alfa jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6 u t-tmiem ta' sezzjoni 2).
 - jekk inti allergiku/a għall-proteina li ġejja mill-grieden jew mill-ħamsters.
- Jekk int m'intiex żgħir dwar dan, staqsi lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Oqgħod attent hafna b'KOGENATE Bayer u kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk:

- ikollok esperjenza ta' tagħfis fis-sider, sturdament, thossok dghajjef jew thoss li se jhossok ħazin, jew thossok stordut waqt li bil-wieqfa, tista' tkun qed tbat minn reazzjoni allergika rari u severa li ssehh għal għarrieda (hekk imsejha reazzjoni anafilattika) għal din il-medicina. Jekk jiġri dan, **waqqaf l-ghoti tal-prodott** minnufih u fittex parir mediku.

- il-fsada tieghek mhux qed tiġi kkontrollata bid-doża tieghek tas-soltu ta' din il-medicina. Il-formazzjoni ta' inibituri (antikorpi) hi kumplikazzjoni magħrufa li tista' ssehh matul il-kura bil-medicini kollha li fihom Fattur VIII. Dawn l-inibituri, speċjalment f'livelli għoljin, ma jhallux il-kura taħdem kif suppost, u inti jew it-tifel/tifla tieghek se tiġu sorveljati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' dawn l-inibituri. Jekk il-fsada tieghek jew tat-tifel/tifla tieghek ma tkunx qed tiġi kkontrollata b'KOGENATE Bayer, għid lit-tabib tieghek minnufih.
- qabel tkun żviluppajt inibitur ta' fattur VIII u tbiddel il-prodotti ta' fattur VIII, tista' tkun f'riskju li l-inibitur jerga' jitfaċċa.
- ġejt avżat li għandek mard tal-qalb jew li għandek riskju ta' mard tal-qalb.
- tehtieg tagħmir ta' aċċess venuż ċentrali (CVAD - *central venous access device*) għall-ghoti ta' KOGENATE Bayer. Tista' tkun f'riskju ta' komplikazzjonijiet relatati ma' CVAD inkluż infezzjonijiet lokali, batterja fid-demm (batterimja) u l-formazzjoni ta' embolu tad-demm fil-kanal tad-demm (trombozi) fejn jiddaħhal il-kateter.

It-tabib tieghek għandu mnejn iwettaq xi testijiet biex jiżgura li d-doża attwali ta' din il-medicina tipprovdi livelli xierqa ta' Fattur VIII.

Medicini ohra u KOGENATE Bayer

Mhux magħruf li hemm prodotti medicinali li ma jaqblux ma' KOGENATE Bayer. Madankollu, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu, haċt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi medicina ohra.

Tfal u adolexxenti

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet elenkati japplikaw għall-pazjenti ta' kull età, adulti u tfal.

Tqala, treddigh u fertilità

Esperjenza dwar il-fertilità jew l-użu ta' KOGENATE Bayer waqt it-tqala u t-treddigh mhux disponibbli. Għalhekk, jekk inti tqila jew qed tredda, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

KOGENATE Bayer mhux probabbli li jaffettwa l-fertilità f'pazjenti rġiel jew nisa, peress li s-sustanza attiva ssehh b'mod naturali fil-ġisem.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ma kien osservat l-ebda effett fuq il-hila ta' sewqan u thaddim ta' magni.

KOGENATE Bayer fih is-sodium

Dan il-prodott medicinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) sodium f'kull kunjett, u għalhekk huwa kkunsidrat essenzjalment "hieles mis-sodium".

Dokumentazzjoni

Huwa rakkomandat li kull darba li tuża KOGENATE Bayer, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu dokumentati.

3. Kif għandek tuża tuża KOGENATE Bayer

Dejjem għandek tuża din il-medicina eżatt kif deskritt f'dan il-fuljett jew skont il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tieghek jekk ikollok xi dubju.

Trattament ta' hrug ta' demm

It-tabib tieghek se jikkalkula d-doża ta' din il-medicina u kemm-il darba għandek tużaha sabiex ikollok il-livell mehtieg ta' attività ta' fattur VIII fid-demm tieghek. It-tabib tieghek dejjem għandu jaġġusta d-doża u l-frekwenza tal-ghoti skont il-htigijiet individwali tieghek. Kemm għandek tuża KOGENATE Bayer u d-drabi li għandek tużah jiddependi fuq diversi fatturi bħal:

- il-piż tieghek
- is-severità tal-emofilja tieghek
- fejn ikun il-hruġ ta' demm u kemm ikun serju
- jekk ghandekx inibituri u kemm hu għoli t-titre tal-inibitur
- il-livell ta' fattur VIII meħtieġ.

Prevenzjoni ta' hruġ tad-demm

Jekk qed tuża KOGENATE Bayer biex tevita fsada (profilassi), it-tabib tieghek se jikkalkula d-doża għalik. Din ġenerlament tkun fil-firxa ta' 20 sa 40 IU ta' octocog alfa għal kull kg ta' piż tal-ġisem, mogħtija kull jumejn sa 3 ijiem. Madankollu, f'ċerti każijiet, speċjalment għal pazjenti żgħar, jista' jkun meħtieġ li d-doži jingħataw aktar ta' spiss jew li d-doži jkunu aktar għoljin.

Testijiet tal-laboratorju

Huwa rakkomandat hafna li jsiru testijiet xierqa tal-laboratorju tal-plażma f'intervalli xierqa sabiex jiġi żgurat li livelli xierqa ta' fattur VIII ikunu ġew milhuqa u miżmuma. Għal intervent kirurġiku maġġur, għandu jsir monitoraġġ mill-qrib tat-terapija ta' sostituzzjoni permezz ta' analiżi tal-koagulazzjoni.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

KOGENATE Bayer jista' jintuża fi tfal ta' kull età.

Jekk il-hruġ ta' demm ma jiġix ikkontrollat

Jekk il-livell ta' fattur VIII fil-plażma jonqos milli jilhaq il-livelli mixtieqa, jew jekk il-fsada ma tkunx ikkontrollata wara doża li tkun tidher xierqa, jista' jkun li tkun żviluppajt inibituri ta' fattur VIII. Dan għandu jiġi ċcekjat minn tabib bl-esperjenza.

Jekk inti tal-fehma li l-effett ta' din il-medicina huwa qawwi wisq jew dgħajfef wisq, kellek lit-tabib tieghek.

Pazjenti b'inibituri

Jekk it-tabib tieghek ikun qallek li żviluppajt inibituri ta' fatturi VIII, jista' jkollok b'żonn ta' ammont akbar ta' din il-medicina biex tikkontrolla fsada. Jekk din id-doża ma tikkontrollax il-fsada t-tabib tieghek jista' jikkonsidra li jagħtik prodott addizzjonali, konċentrat ta' fattur VIIa jew konċentrat ta' kumpless ta' prothrombin (attivat).

Dawn it-trattamenti għandha tingħata ricetta għalihom minn tobba b'esperjenza fil-kura ta' pazjenti b'emofilja A. Kellek lit-tabib tieghek jekk tkun trid aktar informazzjoni dwar dan.

Iżżid id-doża tieghek tal-medicina li tuża biex tikkontrolla l-hruġ ta' demm mingħajr ma tkellek lit-tabib tieghek.

Tul ta' żmien tat-trattament

It-tabib tieghek se jgħidlek, kemm u kull meta għandha tingħata din il-medicina.

Ġeneralment, it-terapija ta' sostituzzjoni b'KOGENATE Bayer hija trattament tul il-ħajja kollha tal-pazjent.

Kif jinghata KOGENATE Bayer

Din il-medicina hija mahsuba għal injezzjoni go vina fuq 2 sa 5 minuti skont il-volum totali u l-livell ta' kumdità tiegħek u għandha tintuża fi żmien 3 sigħat wara r-rikostituzzjoni.

Kif KOGENATE Bayer jigi ppreparat għall-ghoti

Uża biss l-oġġetti (adattatur tal-kunjett, siringa mimlija għal-lest li fiha solvent u sett biex ittaqqab il-vina) li huma pprovduti ma' kull pakkett ta' din il-medicina. Jekk dawn il-komponenti ma jistgħux jintużaw, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Jekk xi komponent tal-pakkett ikun miftuh jew ikollu l-hsara, tużahx.

Għandek tiffiltra l-prodott rikostitwit qabel l-ghoti biex tneħhi xi frak li jista' jkun hemm fis-soluzzjoni. **Tiffiltra billi tuża l-adattatur tal-kunjett.**

Tużax s-sett biex ittaqqab il-vina pprovdut biex tiġbed id-demm għax fih filtru fil-pajp.

Din il-medicina **m'għandhiex** tithallat ma' soluzzjonijiet għall-infuzjoni ohra. Tużax soluzzjonijiet li jkun fihom frak vizibbli jew li huma mdardrin. Segwi b'attenzjoni l-istruzzjonijiet mogħtija mit-tabib tiegħek u uża **l-istruzzjonijiet dettaljati għar-rikostituzzjoni u l-ghoti pprovduti fl-ahħar ta' dan il-fuljett.**

Jekk tuża KOGENATE Bayer aktar milli support

Ma kienu rrapportati l-ebda każijiet ta' doża eċċessiva bil-fattur VIII rikombinanti tal-koagulazzjoni. Jekk użajt aktar KOGENATE Bayer milli support, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tuża KOGENATE Bayer

- Kompli bid-doża li jmiss tiegħek minnufih u ssokta f'intervalli regolari kif rakkomandat mit-tabib tiegħek.
- **M'għandekx** tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk trid tieqaf tuża KOGENATE Bayer

Tieqafx tuża KOGENATE Bayer mingħajr ma tikkonsulta t-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhall-kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-iktar effetti sekondarji **serji** huma **reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva** jew xokk anafilattiku (effett sekondarju rari).

Jekk isehħu reazzjonijiet allergiċi jew anafilattiċi, l-injezzjoni/infuzjoni għandhom **jitwaqqfu immedjatament**. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek immedjatament.

Għal tfal li ma kinux ikkurati qabel b'medicini li fihom Fattur VIII, antikorpi inibituri (ara sezzjoni 2) jistgħu jiffurmaw b'mod komuni hafna (aktar minn pazjent 1 minn kull 10); madankollu, pazjenti li jkunu rċivew kura b'Fattur VIII fil-passat (aktar minn 150 jum ta' kura), ir-riskju huwa mhux komuni (inqas minn pazjent 1 minn kull 100). Jekk dan isehħ, il-medicini tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek jistgħu ma jibqgħux jahdmu kif support, u inti jew it-tifel/tifla tiegħek jista' jkollkom ħruġ ta' demm persistenti. Jekk dan isehħ għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Effetti sekundarji possibbli ohra:

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda li qed jużawh minn kull 10):

- raxx/raxx bil-hakk
- reazzjonijiet lokali fil-post fejn tkun injettajt il-medicina (eż. sensazzjoni ta' hruq, hmura temporanja)

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda li qed tużah minn kull 1,000):

- reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jinkludu reazzjoni allergika severa għal għarrieda (li tista' tinkludi horriqija, dardir, urtikarja, angjoedima, tertir ta' bard, fwawar, uġigh ta' ras, letargija, tharhir jew diffikultà biex tiehu nifs, irrekwitezza, takikardija, tnefnim jew xokk anafilattiku, eż. għafsa fis-sider/thossok ma tiflahx, sturdament u dardir u pressjoni tad-demm kemmxejn baxxa, li tista' taghmlek sturdut waqt li tkun bil-wieqfa)
- deni

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):

- disturb fis-sens tat-togħma (togħma stramba)

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi waqt l-injezzjoni/infużjoni:

- għafsa fis-sider/thossok ma tiflahx
- sturdament
- pressjoni kemmxejn baxxa (pressjoni tad-demm kemmxejn imnaqqa, li tista' taghmlek sturdut waqt li tkun bil-wieqfa)
- dardir

Jista' jkun li din tkun indikazzjoni bikrija ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u anafilattici. Jekk isehhu reazzjonijiet allergici jew anafilattici, **waqqaf l-injezzjoni/infużjoni minnufih. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek minnufih.**

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Waqt studji klinici, l-ebda pazjent ma żviluppa *titres* ta' antikorpi rilevanti b'mod kliniku kontra ammonti żgħar ta' proteini mill-ġrieden u mill-hamster preżenti fil-prodott F'ċertu pazjenti predisposti xorta hemm il-possibbiltà ta' reazzjonijiet allergici għas-sustanzi li hemm f'din il-medicina, eż. ammonti żgħar ta' proteina mill-ġurdien u mill-hamster.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament **permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali immizzla f'Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tanżen KOGENATE Bayer

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Taghmlux fil-friża. Żomm il-kunjett u s-siringa mimlija għal-lest fil-kaxxa ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Sad-data ta' meta tiskadi indikata fuq it-tikketta, meta din il-medicina tinzamm fil-kaxxa ta' barra tista' tinhażen f'temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu limitat ta' 12-il xahar. F'dan il-każ, din il-medicina tiskadi fit-tmien ta' dan il-perjodu ta' 12-il xahar jew fid-data ta' meta tiskadi fuq il-kunjett tal-prodott, skont liema minnhom tiġi l-ewwel. Trid tiehu nota tad-data ta' meta tiskadi l-gdida fuq il-kaxxa ta' barra.

Taghmilx is-soluzzjoni rikostitwita fil-frigġ. Is-soluzzjoni rikostitwita trid tintuża fi żmien 3 sigħat. Dan il-prodott huwa għall-użu ta' darba biss. Kull soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi frak jew s-soluzzjoni tidher imdardra.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih KOGENATE Bayer

Trab

Is-sustanza **attiva** hi l-Fattur VIII tal-koagulazzjoni umana (octocog alfa) magħmul permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA. Kull kunjett ta' KOGENATE Bayer fih ammont nominali ta' 250, 500, 1000, 2000 jew 3000 IU octocog alfa.

Is-sustanzi **l-oħra** huma glycine, sodium chloride, calcium chloride, histidine, polysorbate 80, u sucrose (ara t-tmiem ta' sezzjoni 2).

Solvent

Ilma għall-injezzjonijiet

Kif jidher KOGENATE Bayer u l-kontenut tal-pakkett

KOGENATE Bayer huwa pprovdut bħala trab u solvent għal soluzzjoni għall-injezzjoni u huwa trab niexef li jista' jkun magħqud ta' lewn bajdani sa kemmxejn il-isfar. Is-siringa mimlija għal-lest fiha ilma għall-injezzjonijiet li għandu jintuża biex tirrikostitwixxi l-kontenut tal-kunjett. Wara r-rikostituzzjoni s-soluzzjoni hija ċara. Tagħmir mediku għar-rikostituzzjoni u l-ghoti huwa pprovdut ma' kull pakkett ta' din il-mediċina.

Kull pakkett ta' Kogenate Bayer fih kunjett u siringa mimlija għal-lest b'bastun tal-planger separat, kif ukoll adattatur tal-kunjett, sett biex ittaqqaq il-vina (għal injezzjoni ġewwa vina), żewġt imsielah bl-alkohol, żewġt imsielah xotti u żewġt stikek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: 359 02 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

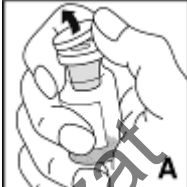
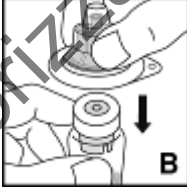
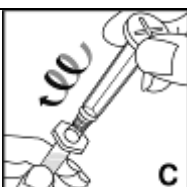
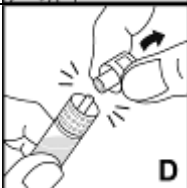
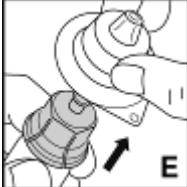
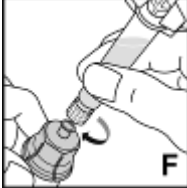
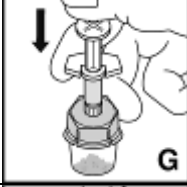
Bayer plc

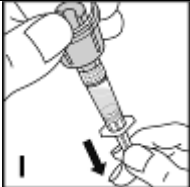
Tel: +44-(0)118 206 3000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

Istruzzjonijiet dettaljati ghar-rikostituzzjoni u l-ghoti ta' KOGENATE Bayer bl-użu ta' kunjett b'adattatur tal-kunjett:

1.	Aħsel idejk sew bis-sapun u l-ilma fietel.	
2.	Saħhan kemm il-kunjett magħluq kif ukoll is-siringa f'idejk sakemm dawn jilhqqu temperatura komda (taqbixx 37 °C).	
3.	Nehhi l-ghatu protettiv mill-kunjett (A) u imsah it-tapp tal-lastku tal-kunjett b'imselha bl-alkohol u hallih jinxef b'mod naturali qabel l-użu.	
4.	Poġġi l- kunjett tal-prodott fuq wiċċ sod li ma jiżloqx. Qaxxar l-ghata tal-karta tal-kisi tal-plastik tal-adattatur tal-kunjett. Tnehhix l-adattatur mill-kisi tal-plastik. Waqt li żżomm il-kisi tal-adattatur, qeghdu fuq il-kunjett tal-prodott u aghfsu sew 'l isfel (B) . L-adattatur se jikklikkja fuq l-ghatu tal-kunjett. Tnehhix il-kisi tal-adattatur f'dan l-istadju.	
5.	Żomm is-siringa mimlija għal-lest bl-ilma għall-injezzjonijiet wiegħa, aqbad il-bastun tal-plaġer kif jidher fl-istampa u waħhal il-bastun billi ddawwru lejn il-lemin b'mod sod fuq it-tapp bil-kamini (C) .	
6.	Waqt li żżomm is-siringa mit-tubu, qaċċat l-ghatu tas-siringa minn mat-tarf (D) . Tmissx it-tarf tas-siringa b'idejk jew ma' xi wiċċ ieħor. Poġġi s-siringa fil-ġenb biex tintuża aktar 'il quddiem.	
7.	Issa nehhi u armi l-kisi tal-adattatur (E) .	
8.	Waħhal is-siringa minnha għal-lest mal-adattatur tal-kunjett bil-kamin billi ddawwar lejn il-lemin (F) .	
9.	Injetta d-dilwent billi timbotta l-bastun tal-plaġer bil-mod l-isfel (G) .	
10.	Dawwar il-kunjett bil-mod sakemm il-materjal jinhall kollu (H) . Thawwadx il-kunjett. Kun ċert li t-trab ikun inhall kollu. Spezzjona viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur qabel l-ghoti. Tużax soluzzjonijiet li jkun fihom frak li jidher jew li jkunu mdardra.	

11. Żomm il-kunjett wieqaf fuq l-adattatur tal-kunjett u s-siringa (I). Imla s-siringa billi tigbed il-planger bil-mod u b'mod sod 'il barra. Kun ċert li l-kontenut kollu tal-kunjett jingibed fis-siringa. Żomm is-siringa wieqfa u mbotta l-planger sakemm ma jibqax arja fis-siringa.	
12. Applika turnikett ma dirghajk	
13. Iddetermina fejn se taghti l-injezzjoni, naddaf il-ġilda b'imselha bl-alkohol u pprepara s-sit tal-injezzjoni b'mod antisettiku kif irrakkomandalek it-tabib tiegħek.	
14. Taqqab il-vina u wahhal is-sett biex ittaqqab il-vina bi stikk.	
15. Filwaqt li żżomm l-adattatur tal-kunjett f'postu, nehhi s-siringa mill-adattatur tal-kunjett (dan tal-ahhar għandu jibqa' mwahhal mal-kunjett). Wahhal is-siringa mas-sett biex ittaqqab il-vina u kun ċert li ma jidholx demm fis-siringa (J).	
16. Nehhi t-turnikett.	
17. Injetta s-soluzzjoni ġol-vina fuq medda ta' 2 sa 5 minuti, waqt li żżomm għajnejk fuq il-pożizzjoni tal-labra. Il-velocità tal-ghotja għandha tiġi bbażata fuq il-kumdità tiegħek, iżda m'għandhiex tkun aktar minn 2 mL kull minuta.	
18. Jekk ikun mehtieg li tinghata doża oħra, uża siringa ġdida bil-prodott rikostitwit kif deskritt hawn fuq.	
19. Jekk ma tkunx mehtieġa doża oħra, nehhi s-sett biex ittaqqab il-vina u s-siringa. Żomm imselha sew fuq il-post tal-injezzjoni fuq dirghajk stirat għal madwar 2 minuti. Fl-ahhar, applika <i>pressure dressing</i> fejn tajt l-injezzjoni u kkunsidra jekk tkunx mehtieġa stikk.	

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Il-kura ta' emofilja konġenitali bħalissa hija bbażata fuq terapija sostituttiva profilattika jew indipendenti bil-fattur ta' koagulazzjoni VIII (FVIII). B'mod ġenerali, it-terapija sostituttiva FVIII tista' tiġi kkategorizzata f'żewġ klassijiet wiesgħin ta' prodotti: FVIII derivat mill-plażma (pdFVIII) u rikombinanti (rFVIII). Hija awtorizzata firxa wiesgħa ta' prodotti pdFVIII u rFVIII individwali għall-użu fl-Unjoni Ewropea.

Kumplikazzjoni maġġuri tat-terapija FVIII hija l-okkorrenza ta' antikorpi (inibituri) IgG li jinnewtralizzaw l-attività ta' FVIII, u b'hekk jikkawżaw it-telf tal-kontroll tal-fsada. Il-kura ta' pazjenti li żviluppaw inibituri teħtieġ ġestjoni individwali b'attenzjoni u tista' tkun rezistenti għat-terapija.

Il-kura b'kemm pdFVIII kif ukoll b'rFVIII tista' twassal għall-iżvilupp tal-inibituri (ittestjat bil-metodu ta' Nijmegen tal-assaġġ Bethesda u definit bħala ≥ 0.6 unitajiet Bethesda (BU, Bethesda units) għal inibitur ta' "titre baxx" u > 5 BU għal inibitur ta' "titre għoli").

L-okkorrenza tal-iżvilupp tal-inibituri f'pazjenti ta' emofilja A li jkunu qed jirċievu prodotti FVIII ħafna drabi sseħħ f'pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedentement (PUPs, previously-untreated patients) jew f'pazjenti kkurati b'mod minimu (MTPs, minimally treated patients) li għadhom fl-ewwel 50 jum ta' esponiment (EDs, days of exposure) għall-kura. L-inibituri għandhom inqas probabbiltà li jidhru f'pazjenti li jkunu ġew ikkurati preċedentement (PTPs).

Il-fatturi ta' riskju magħrufin għall-iżvilupp tal-inibituri jistgħu jiġu raggruppati f'fatturi relatati mal-pazjent u mal-kura:

- Fatturi ta' riskju relatati mal-pazjent jinkludu t-tip ta' mutazzjoni tal-ġene F8, is-severità tal-emofilja, l-etnicità, storja familjari ta' żvilupp tal-inibituri u possibbilment il-kostituzzjoni ta' HLA-DR (Antigen Lewkoċitarju tal-Bniedem - Relat ta' antigen D, Human Leukocyte Antigen - antigen D Related).
- Il-fatturi relatati mal-kura jinkludu l-intensità tal-esponiment, in-numru ta' jiem ta' esponiment (EDs), kura indipendenti li toħloq riskju akbar mill-profilassi, partikolarment fil-kuntest ta' sinjali ta' periklu bħal trauma jew kirurgija, u età żgħira fl-ewwel kura li toħloq riskju ogħla.

Għad hemm incertezzi dwar jekk hemmx differenzi sinifikanti fir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri bejn tipi differenti ta' prodott ta' sostituzzjoni ta' FVIII. Id-differenzi bejn il-prodotti f'kull klassi FVIII u konsegwentement riskji differenzjali bejn prodotti individwali, huma bijoloġikament plawżibbli. Il-klassi pdFVIII tikkonsisti minn prodotti bi jew mingħajr il-Fattur Von Willebrand (VWF, Von Willebrand Factor) u dawk b'VWF fihom medda ta' livelli VWF. Xi studji sperimentali ssuġġerew irwol għall-VWF fil-protezzjoni ta' epitopi ta' FVIII mir-rikonossiment minn ċelloli li jipprezentaw antigens, li b'hekk inaqqsu l-immunogeniċità, għalkemm dan jibqa' teoretiku. VWF mhuwiex preżenti f'rFVIII, iżda hemm eterogeneità sinifikanti fil-klassi rFVIII, pereżempju, minħabba l-proċessi differenti ta' manifattura li jintużaw, b'medda vasta ta' prodotti minn manifatturi differenti prodotti matul l-aħħar 20 sena. Dawn il-proċessi differenti ta' manifattura (inkluż il-linji differenti ta' ċelloli li jintużaw biex jinħadmu l-prodotti rFVIII) jistgħu teoretikament iwasslu għal immunogeniċità differenzjali.

F'Mejju 2016, prova open-label, randomizzata kkontrollata bl-għan li tindirizza l-incidenza ta' inibituri bejn iż-żewġ klassijiet (prodotti pdFVIII vs. rFVIII) ġiet ippubblikata fin-New England Journal of Medicine¹. Din il-prova, magħrufa bħala l-istudju SIPPET ("Stharriġ ta' Inibituri fi Trabi li telqu jimxu Esposti għal Prodotti tal-Plażma, Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers") saret biex tevalwa r-riskju relattiv tal-inibituri f'pazjenti kkurati b'pdFVIII meta mqabbel

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

ma' rFVIII. Din sabet li pazjenti kkurati bi prodotti rFVIII kellhom incidenza oghla ta' 87 % tal-inibituri kollha minn dawg ikkurati b'pdFVIII (li kien fih VWF) (proporzjon ta' periklu, 1.87; 95% CI, 1.17 sa 2.96).

Fis-6 ta' Lulju 2016, Paul-Ehrlich-Institut, il-Ġermanja, beda referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta minn dejta ta' farmakoviġilanza, u talab lill-PRAC biex jivvaluta l-impatt potenzjali tar-riżultati tal-istudju SIPPET fuq l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti FVIII rilevanti u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk dawn għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospizi jew revokati u jekk għandhomx jiġu implimentati xi miżuri tal-imminizzar tar-riskju. Ir-referenza tiffoka fuq ir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri f'PUPs.

Wara l-pubblikazzjoni riċenti dwar l-istudju SIPPET, il-MAHs intalbu jivvalutaw l-impatt potenzjali tar-riżultati ta' dan l-istudju u ta' dejta oħra rilevanti dwar is-sigurtà fuq l-iżvilupp tal-inibituri f'PUPs fuq l-MA tal-prodott FVIII tagħhom inkluż kunsiderazzjoni dwar miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju.

L-awturi ewlenin tal-istudju SIPPET ġew mistiedna wkoll biex iwieġbu għal lista ta' mistoqsijiet dwar il-metodi u s-sejbiet tal-istudju u biex jipprezentaw il-konklużjonijiet tagħhom fil-laqgħa plenarja tal-PRAC ta' Frar 2017. Biex jasal għall-konklużjoni tiegħu, il-PRAC ikkunsidra wkoll informazzjoni pprezentata mill-awturi ewlenin tal-istudju SIPPET waqt ir-referenza.

Diskussjoni klinika

Studji ta' osservazzjoni ppubblikati

It-tweġibiet tal-MAHs irreferew għal medda ta' studji ta' osservazzjoni ppubblikati (il-CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO, fost oħrajn) li fittxew li jevalwaw kwalunkwe riskju differenzjali tal-iżvilupp tal-inibituri bejn il-klassijiet ta' pdFVIII u ta' rFVIII, kif ukoll kwalukwe riskju differenzjali ta' żvilupp tal-inibituri bejn il-prodotti fil-klass rFVIII.

Dawn l-istudji rendew riżultati differenti u huma affettwati mil-limitazzjonijiet tal-istudji ta' osservazzjoni, u b'mod partikolari minn preġudizzju possibbli tal-għażla. Ir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri huwa multifattoralji (minbarra kwalunkwe riskju speċifiku għall-prodott putattiv), u tali studji mhux dejjem setgħu jiġbru informazzjoni dwar il-kovarjati rilevanti u jaġġustaw l-analiżijiet bix-xieraq; il-konfużjoni residwali hija inevitabbilment incertezza sinifikanti. Barra minn hekk, maż-żmien kien hemm tibdil fil-process ta' manifattura ta' prodotti individwali u tibdil fir-regimens tal-kura bejn iċ-ċentri, għalhekk, tqabbil ta' "ogġetti identiċi" bejn il-prodotti mhux dejjem ikun possibbli. Dawn il-fatturi jagħmlu l-kontroll ta' tali studji u l-interpretazzjoni tar-riżultati ta' sfida.

L-istudju CANAL² ma sab l-ebda evidenza ta' differenza fil-klassi, inkluż prodotti pdFVIII bi kwantitajiet konsiderevoli tal-fattur von Willebrandl; għall-inibituri "linikament rilevanti" il-proporzjon ta' riskju aġġustat kien ta' 0.7 (95% CI 0.4-1.1), u għall-inibituri ta' titre għoli (≥ 5 BU) kien ta' 0.8 (95% CI 0.4-1.3).

L-istudju RODIN/Pednet³ ukoll ma sab l-ebda evidenza ta' differenza fil-klassi fir-riskju ta' inibituri bejn pdFVIII kollha vs rFVIII kollha; għall-inibituri "linikament rilevanti" il-proporzjon ta' riskju aġġustat kien ta' 0.96 (95% CI 0.62-1.49), u għall-inibituri ta' titre għoli (≥ 5 BU/ml) kien ta' 0.95 (95% CI 0.56-1.61). Madankollu, l-istudju sab evidenza ta' riskju miżjud ta' inibituri (kollha u ta' titre għoli) għat-2ⁿⁱ generazzjoni rFVIII octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) meta mqabbel mat-3^{et} generazzjoni rFVIII octocog alfa (li kien xprunat biss minn dejta għal Advate).

Simili għal RODIN/Pednet, l-istudju UKHCDO sab riskju miżjud sinifikanti ta' inibituri (kollha u ta' titre għoli) għal Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII tat-2ⁿⁱ generazzjoni) meta mqabbel ma'

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

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

Advate (rFVIII tat-3^{et} generazzjoni). Għalkemm dan sar mhux sinifikanti meta pazjenti mir-Renju Unit (li ġew inklużi wkoll fl-istudju RODIN/Pednet) ġew esklużi. Kien hemm ukoll evidenza għal riskju miżjud b'Refacto AF (rFVIII tat-3^{et} generazzjoni ieħor) vs Advate, iżda għall-iżvilupp tal-inibituri kollha biss. Bħall-istudju UKHCDO, l-istudju FranceCoag ukoll ma sab l-ebda riskju miżjud statistikament sinifikanti għal xi prodotti rFVIII vs Advate meta pazjenti Franciżi (fl-istudju RODIN/Pednet ukoll) ġew esklużi.

Qabel ir-referenza attwali, ġie nnutat li l-PRAC kien diġà kkunsidra l-implikazzjonijiet tal-istudji RODIN/Pednet, UKHCDO u FranceCoag għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq fl-UE għall-prodotti FVIII. Fl-2013, il-PRAC kien ikkonkluda li s-sejbiet ta' RODIN/Pednet ma kinux robusti biżżeġġ biex jappoġġjaw konklużjoni li Kogenate FS/Helixate NexGen ġie assoċjat ma' riskju miżjud li jiżviluppa inibituri tal-fattur VIII meta mqabbel ma' prodotti oħra. Fl-2016, il-PRAC kien ikkunsidra s-sejbiet tal-metaanalizi tat-tliet studji kollha (l-istudji RODIN/Pednet, UKHCDO u FranceCoag) u għal darb'oħra kkonkluda li l-evidenza li hemm disponibbli attwalment ma tikkonfermax li Kogenate Bayer/Helixate NexGen huwa assoċjat ma' riskju miżjud ta' inibituri tal-fattur VIII, meta mqabbel ma' prodotti tal-fattur VIII rikombinanti oħra f'PUPs.

Studji sponsorjati minn MAH

L-MAHS ipprovdew analizi ta' żvilupp tal-inibituri ta' titre baxx u għoli f'PUPs b'emofilja A severa (FVIII < 1%) mill-provi kliniċi u l-istudji ta' osservazzjoni kollha li saru bil-prodotti tagħhom, flimkien ma' diskussjoni kritika dwar il-limitazzjonijiet ta' dawn l-istudji.

Id-dejta ġiet minn medda wiesgħa ħafna ta' studji eteroġeni fost il-prodotti u maż-żmien. Ħafna minn dawn l-istudji kienu żgħar u ma kinux imfasslin speċifikament biex jevalwaw ir-riskju ta' inibituri f'PUPs b'emofilja A severa. L-istudji kienu l-aktar ta' fergħa waħda u ma pprovdewx dejta biex iwettqu analizi komparattiva (jew bejn pdFVIII u rFVIII bħala tqabbil bejn il-klassi, jew fil-klassi rFVIII). Madankollu, l-istimi ġenerali tar-rati tal-inibituri minn dawn l-istudji għal prodotti individwali huma b'mod wiesa' konformi mas-sejbiet minn studji ta' osservazzjoni kbar.

Mill-istudji akbar u aktar relevanti għall-prodotti pdFVIII, ir-rati tal-inibituri osservati (ħafna drabi mhux iddikjarati jekk hux ta' titre għoli jew baxx) varjaw minn 3.5 għal 33 %, b'ħafna madwar 10-25 %. Madankollu, f'ħafna każijiet, ġiet ipprovduta ftit informazzjoni dwar il-metodi, il-popolazzjonijiet tal-pazjent u n-natura tal-inibituri sabiex tiġi vvalutata l-informazzjoni fil-kuntest ta' dejta ppubblikata aktar riċenti. Għal ħafna mill-prodotti rFVIII, hemm disponibbli informazzjoni aktar ġdida u aktar relevanti minn provi kliniċi f'PUPs. Ir-rati tal-inibituri f'dawn l-istudji jvarjaw minn 15 għal 38 % għall-inibituri kollha u 9 għal 22.6 % għall-inibituri ta' titre għoli; jiġifieri fil-medda ta' "komuni ħafna".

Il-PRAC ikkunsidra wkoll riżultati interim ippreżentati mill-MAHs minn studji li għadhom għaddejjin minn CSL (CRD019_5001) u Bayer (Leopold KIDS, 13400, parti B.).

Barra minn hekk, il-PRAC eżamina l-provi kliniċi u l-letteratura xjentifika għal inibituri *de novo* f'PTPs. L-analizi wriet li l-frekwenza tal-iżvilupp tal-inibituri hija ħafna aktar baxxa f'PTPs meta mqabla ma' f'PUPs. Id-dejta disponibbli wriet li f'ħafna studji inkluż ir-registru EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), il-frekwenza tista' tiġi kklassifikata bħala "mhux komuni".

L-istudju SIPPET

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

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

L-istudju SIPPET kien prova open-label, randomizzata, multicentrika, multinazzjonali li tinvestiga l-inċidenza ta' allo-antikorpi newtralizzanti f'pazjenti b'emofilja A konġenitali severa (konċentrazzjoni ta' FVIII fil-plażma ta' <1%) b'jew l-użu ta' konċentrati pdFVIII jew rFVIII. Il-pazjenti eliġibbli (<6 snin, irġiel, emofilja severa A, ebda kura preċedenti b'xi konċentrat ta' FVIII jew kura minima biss b'komponenti tad-demem) ġew inklużi minn 42 post. L-eżiti primarji u sekondarji li ġew ivvalutati f'dan l-istudju kienu l-inċidenza tal-inibituri kollha (≥ 0.4 BU/ml) u l-inċidenza ta' inibituri ta' titre għoli (≥ 5 BU/ml), rispettivament.

L-inibituri żviluppaw f'76 pazjent, 50 minnhom kellhom inibituri ta' titre għoli (≥ 5 BU). L-inibituri żviluppaw f'29 mill-125 pazjent ikkurati b'pdFVIII (20 pazjent kellhom inibituri ta' titre għoli) u f'47 mill-126 pazjent ikkurati b'rFVIII (30 pazjent kellhom inibituri ta' titre għoli). L-inċidenza kumulattiva tal-inibituri kollha kienet 26.8% (intervall ta' kunfidenza [CI, confidence interval] ta' 95 %, 18.4 sa 35.2) b'pdFVIII u 44.5 % (CI ta' 95%, 34.7 sa 54.3) b'rFVIII; l-inċidenza kumulattiva ta' inibituri ta' titre għoli kienet 18.6 % (CI ta' 95%, 11.2 sa 26.0) u 28.4 % (CI ta' 95%, 19.6 sa 37.2), rispettivament. F'mudelli ta' rigressjoni Cox għall-end-point primarju tal-inibituri kollha, rFVIII ġie assoċjat ma' inċidenza oġġla ta' 87 % milli pdFVIII (proporzjon ta' riskju, 1.87; CI ta' 95%, 1.17 sa 2.96). Din l-assoċjazzjoni ġiet osservata b'mod konsistenti f'analizi multivarjabbli. Għall-inibituri ta' titre għoli, il-proporzjon ta' riskju kien 1.69 (CI ta' 95%, 0.96 sa 2.98).

Laqgħa ta' grupp ta' esperti ad hoc

Il-PRAC ikkunsidra l-fehmiet espressi mill-esperti waqt laqgħa ad hoc. Il-grupp ta' esperti kien tal-fehma li s-sorsi tad-dejta disponibbli rilevanti ġew ikkunsidrati. Il-grupp ta' esperti ssuġġerixxa li hija meħtieġa aktar dejta sabiex jiġi stabbilit jekk hemmx differenzi klinikament rilevanti fil-frekwenza tal-iżvilupp tal-inibituri bejn prodotti tal-fattur VIII differenti u li, fil-prinċipju, tali dejta għandha tingabar separatament għal prodotti individwali, peress li l-grad tal-immunogeniċità se jkun diffiċli biex jiġi ġġeneralizzat fost il-klassijiet tal-prodotti (jiġifieri rikombinanti vs derivati mill-plażma).

L-esperti qablu wkoll li l-grad tal-immunogeniċità ta' prodotti differenti ġie deskritt b'mod adegwat globalment mal-emendi għall-SmPC proposti mill-PRAC li jenfasizzaw ir-relevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri (b'mod partikolari inibituri ta' titre baxx meta mqabbla ma' ta' titre għoli), kif ukoll il-frekwenza ta' "komuni nafna" f'PUPs u "mhux komuni" f'PTPs. L-esperti ssuġġerew ukoll studji li setgħu jikkarakterizzaw aktar il-proprietajiet immunogeniċi tal-prodotti mediċinali tal-fattur VIII (eż. studji mekkanistiċi, ta' osservazzjoni).

Diskussjoni

Il-PRAC ikkunsidra li bħala prova randomizzata prospettiva, l-istudju SIPPET evita bosta mil-limitazzjonijiet tat-tfassil tal-istudji ta' osservazzjoni u dawk ibbażati fuq reġistru li saru s'issa sabiex jiġi evalwat ir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri f'PUPs. Madankollu, il-PRAC huwa tal-fehma li hemm xi incertezzi fir-rigward tas-sejbiet tal-istudju SIPPET li jipprekludu l-konklużjoni li hemm riskju oġġla ta' żvilupp tal-inibituri f'PUPs ikkurati bi prodotti rFVIII milli bi prodotti pdFVIII li ġew studjati f'din il-prova klinika, kif iddettaljat hawn taħt:

- L-analizi ta' SIPPET ma tippermettix li jsiru konklużjonijiet speċifiċi għall-prodott peress li din tirrelata biss għal numru żgħir ta' ċerti prodotti FVIII. L-istudju ma tfassalx u ma ġiex furnut biex jiġġenera biżżejjed dejta speċifika għall-prodott u, għalhekk, biex joħroġ xi konklużjonijiet dwar ir-riskju tal-iżvilupp tal-inibituri għal prodotti individwali. B'mod partikolari, 13-il pazjent biss (10% tal-fergħa FVIII) irċiewu prodott rFVIII tat-tielet ġenerazzjoni. Madankollu, minkejja n-nuqqas ta' evidenza robusta biex tappoġġja riskji differenzjali bejn prodotti rFVIII, ma jistgħux jiġu esklużi riskji differenzjali, peress li din hija klassi tal-prodott eteroġena b'differenzi fil-kompożizzjoni u fil-formulazzjonijiet. Għalhekk, hemm grad għoli ta' incertezza madwar l-estrapolazzjoni tas-sejbiet ta' SIPPET

għall-klassi kollha rFVIII, partikolarment għal prodotti rFVIII awtorizzati aktar riċentement li ma ġewx inklużi fi-prova SIPPET.

- L-istudju SIPPET għandu limitazzjonijiet metodoloġiċi, b'incertezza partikolari dwar jekk il-proċess tar-randomizzazzjoni (daqqs tal-blokka ta' 2) setax introduċa preġudizzju tal-għażla fl-istudju.
- Kien hemm ukoll devjazzjonijiet mill-protokoll finali u mill-pjan ta' analiżi statistika. It-tfassil statistiku jinkludi l-fatt li ma ġiet ippubblikata l-ebda analiżi primarja speċifikata minn qabel u l-fatt li l-istudju twaqqaf kmieni wara l-pubblikazzjoni tal-istudju RODIN li jindika li Kogenate FS jista' jiġi assoċjat ma' riskju miżjud tal-formazzjoni tal-inibituri. Għalkemm dan ma setax jiġi evitat, terminazzjoni bikrija tal-prova open label tqajjem il-possibbiltà ta' preġudizzju tal-investigatur u żieda tal-probabbiltà li jiġi identifikat effett li mhuwiex preżenti.
- Ir-regimens tal-kura fl-UE huma differenti minn dawk fl-istudju SIPPET. Għalhekk hemm dubji dwar ir-relevanza għall-prattika klinika fl-UE (u għalhekk għall-prodotti sugġetti għal din il-proċedura). Hemm incertezza dwar jekk is-sejbiet ta' SIPPET jistgħux jiġu estrapolati għar-riskju tal-inibituri f'PUPs fil-prattika klinika attwali fl-UE peress li, fi studji preċedenti, il-modalità u l-intensità tal-kura ġew issuġġeriti bħala fatturi ta' riskju għall-iżvilupp tal-inibituri. B'mod importanti, l-SmPCs tal-UE ma jinkludux profilassi modifikata (kif definit fl-istudju SIPPET) bħala pożoloġija awtorizzata, u l-impatt tal-iżblanc apparenti fil-kombinazzjonijiet mhux speċifikati oħra tal-modalità tal-kura fuq is-sejbiet ta' SIPPET mhuwiex ċar. Għalhekk, għad hemm incertezza dwar jekk l-istess riskju differenzjali tal-iżvilupp tal-inibituri li ġie osservat fl-istudju SIPPET ikunx apparenti fil-popolazzjonijiet tal-pazjenti kkurati f'kura ta' rutina f'pajjiżi oħra fejn il-modalità tal-kura (jiġifieri, profilassi primarja) hija differenti minn dik fl-istudju. Il-punti addizzjonali tal-kjarifika li ġew ipprovduti mill-awturi ta' SIPPET ma jsovvu din l-incertezza b'mod sħiħ.

Meta jiġu kkunsidrati r-riżultati ta' hawn fuq minn SIPPET, il-letteratura ppublikata u l-informazzjoni kollha ppreżentata mill-MAHS, kif ukoll il-fehmiet espressi mill-esperti fil-laqgħa ta' esperti *ad hoc*, il-PRAC ikkonkluda li:

- L-iżvilupp tal-inibituri huwa riskju identifikat kemm fi prodotti rFVIII kif ukoll fi prodotti rFVII. Għalkemm l-istudji kliniċi għal xi prodotti individwali identifikaw numri limitati ta' każi ta' żvilupp tal-inibituri, dawn għandhom tendenza li jkunu studji żgħira b'limitazzjonijiet metodoloġiċi, jew studji li mhumix imfassla b'mod adegwat biex jevalwaw dan ir-riskju.
- Il-prodotti rFVIII huma eteroġeni, u l-plawżibbiltà ta' rati differenti ta' żvilupp tal-inibituri bejn prodotti individwali ma tistax tiġi eskluża.
- L-istudji individwali identifikaw medda wiesgħa ta' żvilupp tal-inibituri fost il-prodotti, iżda hemm dubji dwar it-tqabbil dirett tar-riżultati tal-istudju abbażi tad-diversità tal-metodi tal-istudju u l-popolazzjonijiet tal-pazjenti maż-żmien.
- L-istudju SIPPET ma tfassalx biex jevalwa r-riskju ta' żvilupp tal-inibituri għal prodotti individwali, u inkluda numru limitat ta' prodotti rFVIII. Minhabba l-eteroġenità fost il-prodotti, hemm incertezza konsiderevoli fl-estrapolar tas-sejbiet tal-istudji li evalwaw biss l-effetti tal-klassi għal prodotti individwali; u partikolarment għal prodotti (inkluż prodotti awtorizzati aktar riċentement) li mhumix inklużi f'tali studji.
- Finalment, il-PRAC innota li s'issa ħafna mill-istudji li jevalwaw riskju differenzjali tal-iżvilupp tal-inibituri bejn il-klassijiet ta' prodotti rFVIII huma affettwati minn varjetà ta' limitazzjonijiet metodoloġiċi potenzjali u abbażi tad-dejta disponibbli kkunsidra li m'hemm l-ebda evidenza ċara u konsistenti biex tissuggerixxi differenzi fir-riskju relattiv bejn il-

klassijiet ta' prodotti FVIII. Speċifikament, is-sejbiet mill-istudju SIPPET, kif ukoll daww mill-provi kliniċi individwali u mill-istudji ta' osservazzjoni inklużi fit-tweġibiet tal-MAH, mhumiex biżżejjed biex jikkonfermaw xi differenza statistikament konsistenti u klinikament sinifikanti fir-riskju ta' inibituri bejn klassijiet tal-prodotti rFVIII u pdFVIII.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC irrakkomanda l-aġġornamenti tas-sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1 tal-SmPC kif ukoll tas-sezzjonijiet 2 u 4 tal-Fuljett ta' Tagħrif għall-prodotti FVIII indikati għall-kura u l-profilassi tal-fsada f'pazjenti b'emofilja A (defiċjenza tal-fattur VIII konġenitali) kif ġej:

- Is-sezzjoni 4.4 tal-SmPC għandha tiġi emendata biex tinkludi twissija dwar l-importanza klinika tal-monitoraġġ tal-pazjenti għall-iżvilupp tal-inibituri FVIII (b'mod partikolari twissija dwar il-konsegwenzi kliniċi ta' inibituri ta' titre baxx meta mqabbla ma' ta' titre għoli).
- Fir-rigward tas-sezzjonijiet 4.8 u 5.1 tal-SmPC, il-PRAC innota li diversi prodotti FVIII bħalissa jinkludu referenza għal dejta minn riżultati tal-istudju li ma jippermettux li tinstilet konklużjoni definita dwar ir-riskju ta' inibituri għal prodotti individwali. Peress li l-evidenza tissuggerixxi li l-prodotti FVIII tal-bniedem kollha għandhom riskju ta' żvilupp tal-inibituri, tali dikjarazzjonijiet għandhom jitneħħew. Id-dejta disponibbli tappoggja frekwenza tal-iżvilupp tal-inibitur FVIII fil-frekwenza ta' "komuni ħafna" u "mhux komuni" għall-PUPs u għall-PTPs rispettivament, għalhekk il-PRAC jirrakkomanda li l-SmPCs għandhom jiġu allinjati ma' dawn il-frekwenzi sakemm ma jiġix iġġustifikat minn dejta speċifika għall-prodott. Għall-prodotti li għalihom sezzjoni 4.2 tinkludi d-dikjarazzjoni li ġejja għall-PUPs: *"<Pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedentement. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' {Isem (ivvintat)} f'pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedentement għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli. >,"* il-frekwenza ta' hawn fuq għall-PUPs m'għandhiex tiġi implimentata. Fir-rigward tas-sezzjoni 5.1, kwalunkwe referenza għal studji dwar l-iżvilupp tal-inibituri fil-PUPs u fil-PTPs għandha titħassar sakemm l-istudji ma saru f'konformità ma' Pjan ta' Investigazzjoni Pedjatriku jew l-istudji jipprovdu evidenza robusta tal-frekwenza tal-inibituri fil-PUP li hija inqas minn "komuni ħafna" jew għall-PTPs li hija differenti minn "mhux komuni" (kif stipulat fl-*hemziet* tal-PRAC AR).

Wara l-valutazzjoni tat-totalità tat-tweġibiet ipprezentati mill-MAH għal susocotocog alfa (Obizur), il-PRAC huwa tal-opinjoni li l-eżitu ta' din il-proċedura ta' referenza tal-Artikolu 31 ma japplikax għal dan il-prodott fid-dawl tal-indikazzjoni ta' Obizur (emofilja A akkwiziżta minnha bba antikorpi inibitorji għal FVIII endoġenu) u l-popolazzjoni fil-mira differenti.

II-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Abbażi tal-evidenza attwali mill-istudju SIPPET, kif ukoll dejta mill-provi kliniċi individwali u mill-istudji ta' osservazzjoni inklużi fit-tweġibiet tal-MAH, u l-fehmiet espressi mill-esperti tal-laqqgħa ta' esperti *ad-hoc*, il-PRAC qabel li l-evidenza attwali ma tipprovdi evidenza ċara u konsistenti ta' xi differenza statistikament u klinikament sinifikanti fir-riskju ta' inibituri bejn prodotti rFVIII u pdFVIII. Ma tista' tinstilet l-ebda konklużjoni dwar xi rwol ta' VWF biex jipproteġi kontra l-iżvilupp tal-inibituri.

Minhabba li dawn huma prodotti eteroġeni, dan ma jipprekludix li prodotti individwali jiġu assoċjati ma' riskju miżjud ta' żvilupp tal-inibituri fi studji tal-PUP li għadhom għaddejjin jew futuri.

L-istudji individwali identifikaw medda wiesgħa ta' frekwenzi tal-inibituri fil-PUPs fost il-prodotti, u l-istudju SIPPET ma tfassalx biex jagħmel differenzazzjoni bejn prodotti individwali f'kull klassi. Minhabba l-metodi tal-istudju u l-popolazzjonijiet tal-pazjenti differenti ħafna li ġew studjati maż-żmien, u s-sejbiet inkonsistenti fl-istudji, il-PRAC sab li t-totalità tal-evidenza ma tappoggjjax konklużjoni li mediċini tal-fattur VIII rikombinanti, bħala klassi, toħloq riskju akbar ta' żvilupp tal-inibituri mill-klassi derivata mill-plażma.

Minbarra dan, il-PRAC innota li diversi prodotti FVIII bħalissa, fl-informazzjoni dwar il-prodott tagħhom, jinkludu referenza għal dejta minn riżultati tal-istudju li ma jippermettux konklużjoni definita dwar ir-riskju ta' inibituri għal prodotti individwali. Peress li l-evidenza tissuggerixxi li l-prodotti FVIII tal-bniedem kollha għandhom riskju ta' żvilupp tal-inibituri, fil-frekwenza ta' "komuni ħafna" u "mhux komuni" għall-PUPs u għall-PTPs rispettivament, il-PRAC jirrakkomanda li l-SmPCs għandhom jiġu allinjati ma' dawn il-frekwenzi sakemm ma jiġix iġġustifikat minn dejta speċifika għall-prodott.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti tal-Fattur VIII indikati għall-kura u l-profilassi tal-fsada f'pazjenti b'emofilja A (defiċjenza tal-fattur VIII kongenitali), jibqa' favorevoli sugġett għall-bidliet li ntlaħaq ftehim dwarhom għall-informazzjoni dwar il-prodott (sezzjoni 4.4, 4.8 u 5.1 tal-SmPC).

Proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid

Wara l-adozzjoni tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC matul il-laqgħa tal-PRAC ta' Mejju 2017, il-MAH LFB Biomedicaments esprima n-nuqqas ta' qbil tiegħu mar-rakkomandazzjoni inizjali tal-PRAC.

Minħabba r-raġunijiet iddettaljati pprovduti mill-MAH, il-PRAC wettaq valutazzjoni ġdida tad-dejta disponibbli fil-kuntest tal-eżaminazzjoni mill-ġdid.

Il-konklużjonijiet tal-PRAC dwar ir-raġunijiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid

L-istudju SIPPET ma tfassalx biex jevalwa r-riskju ta' żvilupp tal-inibituri għal prodotti individwali, u inkluda numru limitat ta' prodotti FVIII. Minħabba l-eterogenita fost il-prodotti, hemm incertezza konsiderevoli fl-estrapolar tas-sejbiet tal-istudji li evalwaw biss l-effetti tal-klassi għal prodotti individwali; u partikolarment għal prodotti (inkluż prodotti awtorizzati aktar riċentement) li mhumiex inklużi f'tali studji. Is-sejbiet mill-istudju SIPPET, kif ukoll dawk mill-provi kliniċi individwali u mill-istudji ta' osservazzjoni, mhumiex biżżejjed biex jikkonfermaw xi differenza statistikament konsistenti u klinikament sinifikanti fir-riskju ta' inibituri bejn klassijiet tal-prodotti rFVIII u pdFVIII.

B'mod globali, il-PRAC iżomm il-konklużjonijiet tiegħu li informazzjoni standardizzata dwar il-frekwenza għal prodotti FVIII fil-PUP u fil-PTP għandha tiġi rifless f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC, sakemm ma tintweriex medda ta' frekwenza oħra għal prodott mediċinali speċifiku minn studji kliniċi robusti li r-riżultati tagħhom jingabru fil-qosor f'sezzjoni 5.1.

Konsultazzjoni esperta

Il-PRAC ikkunsidra laqgħa tal-esperti ad hoc dwar xi aspetti li jiffurmaw parti mir-raġunijiet iddettaljati ppreżentati minn LFB Biomedicaments.

B'mod globali, il-grupp ta' esperti appoġġja l-konklużjonijiet inizjali tal-PRAC u qabel li l-informazzjoni dwar il-prodott proposta tipprovi livell adegwat ta' informazzjoni sabiex tiġi kkomunikata b'mod xieraq lill-preskriventi u lill-pazjenti dwar ir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri. Ma giet irrakkomandata l-ebda komunikazzjoni addizzjonali, dwar il-fatturi ta' riskju għall-iżvilupp tal-inibituri minbarra l-informazzjoni dwar il-prodott jew xi miżuri tal-imminimizzar tar-riskju addizzjonali.

Il-grupp qabel ukoll li dejta speċifika dwar il-frekwenza tal-inibituri għal kull prodott għandha tiġi inkluża fl-SmPC peress li l-istudji disponibbli mhumiex forniti b'mod adegwat biex joħroġu konklużjonijiet preċiżi dwar il-frekwenza assoluta għal kull prodott jew dwar il-frekwenza relattiva tal-inibituri bejn il-prodotti.

L-esperti enfasizzaw li l-kollaborazzjoni bejn l-akkademja, l-industrija u r-regolaturi għandha tiżdied sabiex tingabar dejta armonizzata permezz tar-registri.

Konklużjonijiet tal-PRAC

Bħala konklużjoni, wara l-valutazzjoni inizjali u l-proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid, il-PRAC iżomm il-konklużjoni tiegħu li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom il-Fattur ta' koagulazzjoni VIII tal-bniedem derivat mill-plażma u rikombinanti jibqa' favorevoli sugġett għall-bidliet li ntlaħaq ftehim dwarhom għall-informazzjoni dwar il-prodott (sezzjoni 4.4, 4.8 u 5.1 tal-SmPC).

Fl-1 ta' Settembru 2017, il-PRAC adotta rakkomandazzjoni li dak iż-żmien giet ikkunsidrata mis-CHMP, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta minn dejta ta' farmakovigilanza, għall-prodotti mediċinali li fihom il-fattur ta' koagulazzjoni VIII tal-bniedem derivat mill-plażma u rikombinanti (ara Anness I u Anness A).
- Il-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-dejta ppreżentata fir-rigward tar-riskju ta' żvilupp tal-inibituri għall-klassijiet ta' prodotti FVIII rikombinanti u derivati mill-plażma, f'pazjenti li ġew ikkurati preċedentement (PUPs). Din inkludiet letteratura ppubblikata (l-istudju SIPPET⁶), dejta ġġenerata fi provi kliniċi individwali u medda ta' studji ta' osservazzjoni ppreżentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, inkluż id-dejta ġġenerata fi studji ta' koorti multiċentriċi kbar, dejta ppreżentata mill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti tal-Istati Membri tal-UE kif ukoll it-tweġibiet ipprovduti mill-Awturi tal-istudju SIPPET. Il-PRAC ikkunsidra wkoll ir-raġunijiet ippreżentati minn LFB Biomedicaments bħala bażi għat-talba tagħhom għal eżaminazzjoni mill-ġdid tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC u l-fehmiet ta' żewġ laqgħat ta' esperti li saru fit-22 ta' Frar u fit-3 ta' Awwissu 2017.
- Il-PRAC innota li l-istudju SIPPET ma tfaṣsalx biex jevalwa r-riskju ta' żvilupp tal-inibituri għal prodotti individwali, u b'kollox, inkluda numru limitat ta' prodotti FVIII. Minhabba l-eteroġenità fost il-prodotti, hemm incertezza konsiderevoli fl-estrapolar tas-sejbiet tal-istudji li evalwaw biss l-effetti tal-klassi għal prodotti individwali; u partikolarment għal prodotti li mhumx inklużi f'tali studji.
- Il-PRAC ikkunsidra wkoll li l-istudji li saru s'issa huma affettwati minn varjetà ta' limitazzjonijiet metodoloġiċi u, dwar il-bilanċ, li m'hemm l-ebda evidenza ċara u konsistenti biex tissuggerixxi differenzi fir-riskju relattiv bejn il-klassijiet ta' prodotti FVIII abbażi ta' dejta disponibbli. Speċifikament, is-sejbiet mill-istudju SIPPET, kif ukoll dawk mill-provi kliniċi individwali u mill-istudji ta' osservazzjoni inklużi fit-tweġibiet tal-MAH, mhumx biżżejjed biex jikkonfermaw xi differenza statistikament konsistenti u klinikament sinifikanti fl-iżvilupp tal-inibituri bejn klassijiet tal-prodotti rFVIII u pdFVIII. Minhabba li dawn huma prodotti eteroġeni, dan ma jipprekludix li prodotti individwali jiġu assoċjati ma' riskju miżjud ta' żvilupp tal-inibituri fi studji tal-PUP li għadhom għaddejjin jew futuri.
- Il-PRAC innota li l-effikaċja u s-sigurtà ta' prodotti tal-Fattur VIII kif indikati fil-kura u l-profilassi tal-fsada f'pazjenti b'emofilja A ġew determinati. Abbażi tal-informazzjoni disponibbli, il-PRAC ikkunsidra li huma meħtieġa aġġornamenti tal-SmPC għall-prodotti FVIII: sezzjoni 4.4 għandha tiġi emendata biex tinkludi twissija dwar l-importanza klinika tal-monitoraġġ tal-pazjenti għall-iżvilupp tal-inibituri FVIII. Fir-rigward tas-sezzjonijiet 4.8 u 5.1, il-PRAC innota li diversi prodotti FVIII bħalissa jinkludu referenza għal dejta minn riżultati tal-istudju li ma jippermettux konklużjoni definita dwar ir-riskju ta' inibituri għal

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

prodotti individuali. Ir-risultati ta' studji kliniċi li mhumiex robusti biżżejjed (eż. huma affettwati minn limitazzjonijiet metodoloġiċi) m'għandhomx jiġu riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti FVIII. Il-PRAC irrakkomanda tibdiliet għall-informazzjoni dwar il-prodott kif xieraq. Minbarra dan, peress li l-evidenza tissuggerixxi li l-prodotti FVIII tal-bniedem kollha għandhom riskju ta' żvilupp tal-inibituri, fil-frekwenza ta' "komuni ħafna" u "mhux komuni" għall-PUPs u għall-PTPs rispettivament, il-PRAC irrakkomanda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' dawn il-prodotti għandha tiġi allinjata ma' dawn il-frekwenzi sakemm ma tiġix iġġustifikata minn dejta speċifika għall-prodott.

Għalhekk, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom il-Fattur ta' koagulazzjoni VIII tal-bniedem derivat mill-plażma u rikombinanti jibqa' favorevoli u rrakkomanda l-varjazzjonijiet għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq.

Opinjoni tas-CHMP

Wara li eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat