

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOGENATE Bayer 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 250 j.m zawiera około 100 j.m. (250 ml/2,5 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu KOGENATE Bayer wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

- I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) $\times$ pożądaný przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) $\times$ 0,5
- II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = $\frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. KOGENATE Bayer zawiera niewielką ilość polisorbatu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu KOGENATE Bayer to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszy wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego KOGENATE Bayer u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem KOGENATE Bayer. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt KOGENATE Bayer należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt KOGENATE Bayer może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu KOGENATE Bayer mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII (patrz punkt 5.1).

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora.

W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny..

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywności czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu KOGENATE Bayer pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczącą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu KOGENATE Bayer z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu KOGENATE Bayer na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat KOGENATE Bayer powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

KOGENATE Bayer nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej leczeni pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie leczeni pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano KOGENATE Bayer do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych KOGENATE Bayer

doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania KOGENATE Bayer (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach rejestrowych z KOGENATE Bayer, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebrand (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu

KOGENATE Bayer są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że KOGENATE Bayer może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt KOGENATE Bayer był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem KOGENATE Bayer, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu KOGENATE Bayer. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu KOGENATE Bayer, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu KOGENATE Bayer do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu KOGENATE Bayer nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu KOGENATE Bayer, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu KOGENATE Bayer w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Histydyna
Polisorbat 80
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Lek należy przygotowywać i wstrzykiwać tylko przy pomocy dostarczonych elementów (fiolka z proszkiem z zestawem Bio-Set, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia do żyły), ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer zawiera:

- jedną fiolkę z zestawem Bio-Set, zawierającą proszek (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z mieszanki gumy halogenobutyłowej bez domieszki lateksu plus urządzenie do transferu z nasadką zabezpieczającą [Bio-Set]),
- jedną ampułko-strzykawkę zawierającą 2,5 ml rozpuszczalnika (cylinder z przezroczystego szkła typu I z szarym tłoczkiem z mieszanki gumy bromobutyłowej bez domieszki lateksu),
- pręt tłoka strzykawki,
- jeden zestaw do wkłucia dożylnego,
- dwa jednorazowe gaziki nasączone alkoholem,
- dwa suche gaziki,
- dwa plastry.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer.

Proszek KOGENATE Bayer należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (2,5 ml wody do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce i zintegrowanym urządzeniu do transferu (Bio-Set). Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu.

Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu - roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu KOGENATE Bayer, jeśli zawiera on widzialne cząsteczki stałe lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu w wodzie, roztwór jest wstrzykiwany z powrotem do strzykawki. Produkt KOGENATE Bayer należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania można dokonać stosując się do punktów dotyczących rozpuszczania i (lub) podawania, opisanych w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer. Ważne jest, aby do podania zastosować załączony do produktu zestaw do wkłucia do żyły, ponieważ zawiera on wbudowany filtr.

W sytuacjach, w których nie można zastosować załączonego zestawu do wkłucia do żyły (np. w razie infuzji do przewodu obwodowego lub centralnego), należy użyć oddzielnego filtra, kompatybilnego z produktem KOGENATE Bayer. Kompatybilne filtry mają łącznik typu Luer i obudowę z poliakrylu z wbudowanym elementem filtracyjnym z sitem z poliamidu o rozmiarze oczek 5 – 20 mikrometrów.

Załączonego do produktu zestawu do wkłucia do żyły nie wolno używać do pobierania krwi, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli przed podaniem infuzji musi być pobrana krew, należy użyć zestawu bez filtra, a następnie podać produkt KOGENATE Bayer przez filtr do wstrzykiwań. W razie pytań dotyczących produktu KOGENATE Bayer i kompatybilnych oddzielnych filtrów należy zwrócić się do firmy Bayer Pharma AG.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA(Ń) DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOGENATE Bayer 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 500 j.m zawiera około 200 j.m. (500 ml/2,5 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu KOGENATE Bayer wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

- I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) $\times$ pożądaný przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) $\times$ 0,5
- II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = $\frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. KOGENATE Bayer zawiera niewielką ilość polisorbatu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu KOGENATE Bayer to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszy wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego KOGENATE Bayer u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem KOGENATE Bayer. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt KOGENATE Bayer należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt KOGENATE Bayer może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu KOGENATE Bayer mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII (patrz punkt 5.1).

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora.

W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny..

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywności czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu KOGENATE Bayer pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczącą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu KOGENATE Bayer z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu KOGENATE Bayer na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat KOGENATE Bayer powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

KOGENATE Bayer nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej lečení pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie lečení pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano KOGENATE Bayer do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych KOGENATE Bayer

doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania KOGENATE Bayer (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach rejestrowych z KOGENATE Bayer, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebrand (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu

KOGENATE Bayer są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że KOGENATE Bayer może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt KOGENATE Bayer był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem KOGENATE Bayer, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu KOGENATE Bayer. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu KOGENATE Bayer, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu KOGENATE Bayer do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu KOGENATE Bayer nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu KOGENATE Bayer, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu KOGENATE Bayer w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Histydyna
Polisorbat 80
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Lek należy przygotowywać i wstrzykiwać tylko przy pomocy dostarczonych elementów (fiolka z proszkiem z zestawem Bio-Set, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia do żyły), ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer zawiera:

- jedną fiolkę z zestawem Bio-Set, zawierającą proszek (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z mieszanki gumy halogenobutyłowej bez domieszki lateksu plus urządzenie do transferu z nasadką zabezpieczającą [Bio-Set]),
- jedną ampułko-strzykawkę zawierającą 2,5 ml rozpuszczalnika (cylinder z przezroczystego szkła typu I z szarym tłoczkiem z mieszanki gumy bromobutyłowej bez domieszki lateksu),
- pręt tłoka strzykawki,
- jeden zestaw do wkłucia dożylnego,
- dwa jednorazowe gaziki nasączone alkoholem,
- dwa suche gaziki,
- dwa plastry.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer.

Proszek KOGENATE Bayer należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (2,5 ml wody do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce i zintegrowanym urządzeniu do transferu (Bio-Set). Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu.

Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu - roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu KOGENATE Bayer, jeśli zawiera on widzialne cząsteczki stałe lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu w wodzie, roztwór jest wstrzykiwany z powrotem do strzykawki. Produkt KOGENATE Bayer należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania można dokonać stosując się do punktów dotyczących rozpuszczania i (lub) podawania, opisanych w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer. Ważne jest, aby do podania zastosować załączony do produktu zestaw do wkłucia do żyły, ponieważ zawiera on wbudowany filtr.

W sytuacjach, w których nie można zastosować załączonego zestawu do wkłucia do żyły (np. w razie infuzji do przewodu obwodowego lub centralnego), należy użyć oddzielnego filtra, kompatybilnego z produktem KOGENATE Bayer. Kompatybilne filtry mają łącznik typu Luer i obudowę z poliakrylu z wbudowanym elementem filtracyjnym z sitem z poliamidu o rozmiarze oczek 5 – 20 mikrometrów.

Załączonego do produktu zestawu do wkłucia do żyły nie wolno używać do pobierania krwi, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli przed podaniem infuzji musi być pobrana krew, należy użyć zestawu bez filtra, a następnie podać produkt KOGENATE Bayer przez filtr do wstrzykiwań. W razie pytań dotyczących produktu KOGENATE Bayer i kompatybilnych oddzielnych filtrów należy zwrócić się do firmy Bayer Pharma AG.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA(Ń) DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/005

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOGENATE Bayer 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 1000 j.m zawiera około 400 j.m. (1000 ml/2,5 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu KOGENATE Bayer wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

- I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) $\times$ pożądaný przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) $\times$ 0,5
- II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = $\frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. KOGENATE Bayer zawiera niewielką ilość polisorbatu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu KOGENATE Bayer to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszy wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego KOGENATE Bayer u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem KOGENATE Bayer. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt KOGENATE Bayer należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt KOGENATE Bayer może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu KOGENATE Bayer mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII (patrz punkt 5.1).

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora.

W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny..

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywności czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu KOGENATE Bayer pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczącą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu KOGENATE Bayer z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu KOGENATE Bayer na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat KOGENATE Bayer powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

KOGENATE Bayer nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej leczeni pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie leczeni pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano KOGENATE Bayer do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych KOGENATE Bayer

doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania KOGENATE Bayer (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach porejestrowych z KOGENATE Bayer, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebrand (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu

KOGENATE Bayer są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że KOGENATE Bayer może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt KOGENATE Bayer był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem KOGENATE Bayer, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu KOGENATE Bayer. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu KOGENATE Bayer, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu KOGENATE Bayer do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu KOGENATE Bayer nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu KOGENATE Bayer, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu KOGENATE Bayer w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Histydyna
Polisorbat 80
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Lek należy przygotowywać i wstrzykiwać tylko przy pomocy dostarczonych elementów (fiolka z proszkiem z zestawem Bio-Set, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia do żyły), ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer zawiera:

- jedną fiolkę z zestawem Bio-Set, zawierającą proszek (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z mieszanki gumy halogenobutyłowej bez domieszki lateksu plus urządzenie do transferu z nasadką zabezpieczającą [Bio-Set]),
- jedną ampułko-strzykawkę zawierającą 2,5 ml rozpuszczalnika (cylinder z przezroczystego szkła typu I z szarym tłoczkiem z mieszanki gumy bromobutyłowej bez domieszki lateksu),
- pręt tłoka strzykawki,
- jeden zestaw do wkłucia dożylnego,
- dwa jednorazowe gaziki nasączone alkoholem,
- dwa suche gaziki,
- dwa plastry.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer.

Proszek KOGENATE Bayer należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (2,5 ml wody do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce i zintegrowanym urządzeniu do transferu (Bio-Set). Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu.

Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu - roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu KOGENATE Bayer, jeśli zawiera on widzialne cząsteczki stałe lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu w wodzie, roztwór jest wstrzykiwany z powrotem do strzykawki. Produkt KOGENATE Bayer należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania można dokonać stosując się do punktów dotyczących rozpuszczania i (lub) podawania, opisanych w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer. Ważne jest, aby do podania zastosować załączony do produktu zestaw do wkłucia do żyły, ponieważ zawiera on wbudowany filtr.

W sytuacjach, w których nie można zastosować załączonego zestawu do wkłucia do żyły (np. w razie infuzji do przewodu obwodowego lub centralnego), należy użyć oddzielnego filtra, kompatybilnego z produktem KOGENATE Bayer. Kompatybilne filtry mają łącznik typu Luer i obudowę z poliakrylu z wbudowanym elementem filtracyjnym z sitem z poliamidu o rozmiarze oczek 5 – 20 mikrometrów.

Załączonego do produktu zestawu do wkłucia do żyły nie wolno używać do pobierania krwi, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli przed podaniem infuzji musi być pobrana krew, należy użyć zestawu bez filtra, a następnie podać produkt KOGENATE Bayer przez filtr do wstrzykiwań. W razie pytań dotyczących produktu KOGENATE Bayer i kompatybilnych oddzielnych filtrów należy zwrócić się do firmy Bayer Pharma AG.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA(Ń) DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/006

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOGENATE Bayer 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 2000 j.m zawiera około 400 j.m. (2000 ml/5,0 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu KOGENATE Bayer wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

- I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) $\times$ pożądaný przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) $\times$ 0,5
- II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = $\frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. KOGENATE Bayer zawiera niewielką ilość polisorbatu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu KOGENATE Bayer to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszy wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego KOGENATE Bayer u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem KOGENATE Bayer. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt KOGENATE Bayer należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt KOGENATE Bayer może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu KOGENATE Bayer mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII (patrz punkt 5.1).

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora.

W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny..

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywności czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu KOGENATE Bayer pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczącą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu KOGENATE Bayer z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu KOGENATE Bayer na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat KOGENATE Bayer powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

KOGENATE Bayer nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej lečení pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie lečení pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano KOGENATE Bayer do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych KOGENATE Bayer

doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania KOGENATE Bayer (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach rejestrowych z KOGENATE Bayer, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebrand (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu

KOGENATE Bayer są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że KOGENATE Bayer może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt KOGENATE Bayer był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem KOGENATE Bayer, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu KOGENATE Bayer. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu KOGENATE Bayer, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu KOGENATE Bayer do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu KOGENATE Bayer nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu KOGENATE Bayer, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu KOGENATE Bayer w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Histrydyna
Polisorbat 80
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Lek należy przygotowywać i wstrzykiwać tylko przy pomocy dostarczonych elementów (fiolka z proszkiem z zestawem Bio-Set, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia do żyły), ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer zawiera:

- jedną fiolkę z zestawem Bio-Set, zawierającą proszek (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z mieszanki gumy halogenobutyłowej bez domieszki lateksu plus urządzenie do transferu z nasadką zabezpieczającą [Bio-Set]),
- jedną ampułko-strzykawkę zawierającą 5,0 ml rozpuszczalnika (cylinder z przezroczystego szkła typu I z szarym tłoczkiem z mieszanki gumy bromobutyłowej bez domieszki lateksu),
- pręt tłoka strzykawki,
- jeden zestaw do wkłucia dożylnego,
- dwa jednorazowe gaziki nasączone alkoholem,
- dwa suche gaziki,
- dwa plastry.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer.

Proszek KOGENATE Bayer należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (5,0 ml wody do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce i zintegrowanym urządzeniu do transferu (Bio-Set). Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu.

Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu - roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu KOGENATE Bayer, jeśli zawiera on widzialne cząsteczki stałe lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu w wodzie, roztwór jest wstrzykiwany z powrotem do strzykawki. Produkt KOGENATE Bayer należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania można dokonać stosując się do punktów dotyczących rozpuszczania i (lub) podawania, opisanych w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer. Ważne jest, aby do podania zastosować załączony do produktu zestaw do wkłucia do żyły, ponieważ zawiera on wbudowany filtr.

W sytuacjach, w których nie można zastosować załączonego zestawu do wkłucia do żyły (np. w razie infuzji do przewodu obwodowego lub centralnego), należy użyć oddzielnego filtra, kompatybilnego z produktem KOGENATE Bayer. Kompatybilne filtry mają łącznik typu Luer i obudowę z poliakrylu z wbudowanym elementem filtracyjnym z sitem z poliamidu o rozmiarze oczek 5 – 20 mikrometrów.

Załączonego do produktu zestawu do wkłucia do żyły nie wolno używać do pobierania krwi, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli przed podaniem infuzji musi być pobrana krew, należy użyć zestawu bez filtra, a następnie podać produkt KOGENATE Bayer przez filtr do wstrzykiwań. W razie pytań dotyczących produktu KOGENATE Bayer i kompatybilnych oddzielnych filtrów należy zwrócić się do firmy Bayer Pharma AG.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA(Ń) DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/010

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOGENATE Bayer 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 3000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 3000 j.m zawiera około 600 j.m. (3000 ml/5,0 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu KOGENATE Bayer wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

- I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) $\times$ pożądaný przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) $\times$ 0,5
- II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = $\frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. KOGENATE Bayer zawiera niewielką ilość polisorbatu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu KOGENATE Bayer to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszy wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego KOGENATE Bayer u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem KOGENATE Bayer. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt KOGENATE Bayer należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt KOGENATE Bayer może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensiem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu KOGENATE Bayer mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII (patrz punkt 5.1).

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora.

W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny..

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywności czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu KOGENATE Bayer pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczącą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu KOGENATE Bayer z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu KOGENATE Bayer na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat KOGENATE Bayer powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

KOGENATE Bayer nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej leczeni pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie leczeni pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano KOGENATE Bayer do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych KOGENATE Bayer

doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania KOGENATE Bayer (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach porejestrowych z KOGENATE Bayer, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu

KOGENATE Bayer są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że KOGENATE Bayer może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt KOGENATE Bayer był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem KOGENATE Bayer, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu KOGENATE Bayer. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu KOGENATE Bayer, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu KOGENATE Bayer do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu KOGENATE Bayer nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu KOGENATE Bayer, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu KOGENATE Bayer w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Histydyna
Polisorbat 80
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Lek należy przygotowywać i wstrzykiwać tylko przy pomocy dostarczonych elementów (fiolka z proszkiem z zestawem Bio-Set, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia do żyły), ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer zawiera:

- jedną fiolkę z zestawem Bio-Set, zawierającą proszek (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z mieszanki gumy halogenobutyłowej bez domieszki lateksu plus urządzenie do transferu z nasadką zabezpieczającą [Bio-Set]),
- jedną ampułko-strzykawkę zawierającą 5,0 ml rozpuszczalnika (cylinder z przezroczystego szkła typu I z szarym tłoczkiem z mieszanki gumy bromobutyłowej bez domieszki lateksu),
- pręt tłoka strzykawki,
- jeden zestaw do wkłucia dożylnego,
- dwa jednorazowe gaziki nasączone alkoholem,
- dwa suche gaziki,
- dwa plastry.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer.

Proszek KOGENATE Bayer należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (5,0 ml wody do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce i zintegrowanym urządzeniu do transferu (Bio-Set). Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu.

Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu - roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu KOGENATE Bayer, jeśli zawiera on widzialne cząsteczki stałe lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu w wodzie, roztwór jest wstrzykiwany z powrotem do strzykawki. Produkt KOGENATE Bayer należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania można dokonać stosując się do punktów dotyczących rozpuszczania i (lub) podawania, opisanych w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer. Ważne jest, aby do podania zastosować załączony do produktu zestaw do wkłucia do żyły, ponieważ zawiera on wbudowany filtr.

W sytuacjach, w których nie można zastosować załączonego zestawu do wkłucia do żyły (np. w razie infuzji do przewodu obwodowego lub centralnego), należy użyć oddzielnego filtra, kompatybilnego z produktem KOGENATE Bayer. Kompatybilne filtry mają łącznik typu Luer i obudowę z poliakrylu z wbudowanym elementem filtracyjnym z sitem z poliamidu o rozmiarze oczek 5 – 20 mikrometrów.

Załączonego do produktu zestawu do wkłucia do żyły nie wolno używać do pobierania krwi, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli przed podaniem infuzji musi być pobrana krew, należy użyć zestawu bez filtra, a następnie podać produkt KOGENATE Bayer przez filtr do wstrzykiwań. W razie pytań dotyczących produktu KOGENATE Bayer i kompatybilnych oddzielnych filtrów należy zwrócić się do firmy Bayer Pharma AG.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA(Ń) DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/012

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOGENATE Bayer 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 250 j.m zawiera około 100 j.m. (250 ml/2,5 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu KOGENATE Bayer wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

- I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) $\times$ pożądaný przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) $\times$ 0,5
- II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = $\frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. KOGENATE Bayer zawiera niewielką ilość polisorbatu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu KOGENATE Bayer to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszy wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego KOGENATE Bayer u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem KOGENATE Bayer. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt KOGENATE Bayer należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt KOGENATE Bayer może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu KOGENATE Bayer mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII (patrz punkt 5.1).

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora.

W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny..

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywność czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu KOGENATE Bayer pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu KOGENATE Bayer z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu KOGENATE Bayer na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat KOGENATE Bayer powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

KOGENATE Bayer nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej lečení pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie lečení pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano KOGENATE Bayer do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych KOGENATE Bayer

doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania KOGENATE Bayer (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach rejestrowych z KOGENATE Bayer, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebrand (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu

KOGENATE Bayer są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że KOGENATE Bayer może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt KOGENATE Bayer był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem KOGENATE Bayer, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu KOGENATE Bayer. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu KOGENATE Bayer, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu KOGENATE Bayer do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu KOGENATE Bayer nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu KOGENATE Bayer, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu KOGENATE Bayer w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Histrydyna
Polisorbat 80
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Lek należy przygotowywać i wstrzykiwać tylko przy pomocy dostarczonych elementów (fiolka z proszkiem, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik, łącznik fiołki i zestaw do wkłucia dożylnego), ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiołce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer zawiera:

- jedną fiolkę zawierającą proszek (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z mieszanki gumy halogenobutyłowej bez domieszki lateksu oraz aluminiowym kapslem),
- jedną ampułko-strzykawkę zawierającą 2,5 ml rozpuszczalnika (cylinder z przezroczystego szkła typu I z szarym tłoczkiem z mieszanki gumy bromobutyłowej bez domieszki lateksu),
- pręt tłoka strzykawki,
- łącznik fiołki,
- jeden zestaw do wkłucia dożylnego,
- dwa jednorazowe gaziki nasączone alkoholem,
- dwa suche gaziki,
- dwa plastry.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer.

Proszek KOGENATE Bayer należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (2,5 ml wody do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce i za pomocą łącznika fiołki. Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu.

Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane parenteralnie należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu KOGENATE Bayer, jeśli zawiera on widzialne cząsteczki stałe lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu w wodzie, roztwór jest wstrzykiwany z powrotem do strzykawki. Preparat KOGENATE Bayer należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem rozpuszczony produkt należy przefiltrować w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika fiołki.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/007

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOGENATE Bayer 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 500 j.m zawiera około 200 j.m. (500 ml/2,5 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu KOGENATE Bayer wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

- I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) $\times$ pożądaný przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) $\times$ 0,5
- II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = $\frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. KOGENATE Bayer zawiera niewielką ilość polisorbatu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu KOGENATE Bayer to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszy wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego KOGENATE Bayer u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem KOGENATE Bayer. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt KOGENATE Bayer należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt KOGENATE Bayer może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu KOGENATE Bayer mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII (patrz punkt 5.1).

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora.

W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny..

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywność czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu KOGENATE Bayer pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu KOGENATE Bayer z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu KOGENATE Bayer na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat KOGENATE Bayer powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

KOGENATE Bayer nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej leczeni pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie leczeni pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano KOGENATE Bayer do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych KOGENATE Bayer

doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania KOGENATE Bayer (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach porejestrowych z KOGENATE Bayer, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebrand (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu

KOGENATE Bayer są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że KOGENATE Bayer może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt KOGENATE Bayer był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem KOGENATE Bayer, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu KOGENATE Bayer. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu KOGENATE Bayer, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu KOGENATE Bayer do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu KOGENATE Bayer nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu KOGENATE Bayer, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu KOGENATE Bayer w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Histrydyna
Polisorbat 80
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Lek należy przygotowywać i wstrzykiwać tylko przy pomocy dostarczonych elementów (fiolka z proszkiem, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik, łącznik fiołki i zestaw do wkłucia dożylnego), ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiołce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer zawiera:

- jedną fiolkę zawierającą proszek (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z mieszanki gumy halogenobutyłowej bez domieszki lateksu oraz aluminiowym kapslem),
- jedną ampułko-strzykawkę zawierającą 2,5 ml rozpuszczalnika (cylinder z przezroczystego szkła typu I z szarym tłoczkiem z mieszanki gumy bromobutyłowej bez domieszki lateksu),
- pręt tłoka strzykawki,
- łącznik fiolki,
- jeden zestaw do wkłucia dożylnego,
- dwa jednorazowe gaziki nasączone alkoholem,
- dwa suche gaziki,
- dwa plastry.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer.

Proszek KOGENATE Bayer należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (2,5 ml wody do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce i za pomocą łącznika fiolki. Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu.

Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane parenteralnie należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu KOGENATE Bayer, jeśli zawiera on widzialne cząsteczki stałe lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu w wodzie, roztwór jest wstrzykiwany z powrotem do strzykawki. Preparat KOGENATE Bayer należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem rozpuszczony produkt należy przefiltrować w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika fiolki.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/008

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOGENATE Bayer 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 1000 j.m zawiera około 400 j.m. (1000 ml/2,5 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu KOGENATE Bayer wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

- I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) $\times$ pożądaný przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) $\times$ 0,5
- II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = $\frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. KOGENATE Bayer zawiera niewielką ilość polisorbatu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu KOGENATE Bayer to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszym wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego KOGENATE Bayer u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem KOGENATE Bayer. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt KOGENATE Bayer należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt KOGENATE Bayer może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu KOGENATE Bayer mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII (patrz punkt 5.1).

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora.

W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny..

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywność czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu KOGENATE Bayer pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu KOGENATE Bayer z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu KOGENATE Bayer na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat KOGENATE Bayer powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

KOGENATE Bayer nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej leczeni pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie leczeni pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano KOGENATE Bayer do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych KOGENATE Bayer

doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania KOGENATE Bayer (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach rejestrowych z KOGENATE Bayer, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebrand (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu

KOGENATE Bayer są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że KOGENATE Bayer może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt KOGENATE Bayer był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem KOGENATE Bayer, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu KOGENATE Bayer. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu KOGENATE Bayer, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu KOGENATE Bayer do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu KOGENATE Bayer nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu KOGENATE Bayer, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu KOGENATE Bayer w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Histrydyna
Polisorbat 80
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Lek należy przygotowywać i wstrzykiwać tylko przy pomocy dostarczonych elementów (fiolka z proszkiem, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik, łącznik fiołki i zestaw do wkłucia dożylnego), ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiołce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer zawiera:

- jedną fiolkę zawierającą proszek (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z mieszanki gumy halogenobutyłowej bez domieszki lateksu oraz aluminiowym kapsłem),
- jedną ampułko-strzykawkę zawierającą 2,5 ml rozpuszczalnika (cylinder z przezroczystego szkła typu I z szarym tłoczkiem z mieszanki gumy bromobutyłowej bez domieszki lateksu),
- pręt tłoka strzykawki,
- łącznik fiołki,
- jeden zestaw do wkłucia dożylnego,
- dwa jednorazowe gaziki nasączone alkoholem,
- dwa suche gaziki,
- dwa plastry.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer.

Proszek KOGENATE Bayer należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (2,5 ml wody do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce i za pomocą łącznika fiołki. Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu.

Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane parenteralnie należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu KOGENATE Bayer, jeśli zawiera on widzialne cząsteczki stałe lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu w wodzie, roztwór jest wstrzykiwany z powrotem do strzykawki. Preparat KOGENATE Bayer należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem rozpuszczony produkt należy przefiltrować w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika fiołki.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/009

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOGENATE Bayer 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 2000 j.m zawiera około 400 j.m. (2000 ml/5,0 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu KOGENATE Bayer wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

- I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) $\times$ pożądaný przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) $\times$ 0,5
- II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = $\frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. KOGENATE Bayer zawiera niewielką ilość polisorbatu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu KOGENATE Bayer to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszy wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego KOGENATE Bayer u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem KOGENATE Bayer. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt KOGENATE Bayer należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt KOGENATE Bayer może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu KOGENATE Bayer mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII (patrz punkt 5.1).

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora.

W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny..

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywność czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu KOGENATE Bayer pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczącą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu KOGENATE Bayer z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu KOGENATE Bayer na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat KOGENATE Bayer powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

KOGENATE Bayer nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej leczeni pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie leczeni pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano KOGENATE Bayer do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych KOGENATE Bayer

doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania KOGENATE Bayer (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach rejestrowych z KOGENATE Bayer, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebrand (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu

KOGENATE Bayer są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że KOGENATE Bayer może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt KOGENATE Bayer był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem KOGENATE Bayer, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu KOGENATE Bayer. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu KOGENATE Bayer, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu KOGENATE Bayer do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu KOGENATE Bayer nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu KOGENATE Bayer, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu KOGENATE Bayer w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Histrydyna
Polisorbat 80
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Lek należy przygotowywać i wstrzykiwać tylko przy pomocy dostarczonych elementów (fiolka z proszkiem, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik, łącznik fiolki i zestaw do wkłucia dożylnego), ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer zawiera:

- jedną fiolkę zawierającą proszek (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z mieszanki gumy halogenobutyłowej bez domieszki lateksu oraz aluminiowym kapsłem),
- jedną ampułko-strzykawkę zawierającą 5,0 ml rozpuszczalnika (cylinder z przezroczystego szkła typu I z szarym tłoczkiem z mieszanki gumy bromobutyłowej bez domieszki lateksu),
- pręt tłoka strzykawki,
- łącznik fiolki,
- jeden zestaw do wkłucia dożylnego,
- dwa jednorazowe gaziki nasączone alkoholem,
- dwa suche gaziki,
- dwa plastry.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer.

Proszek KOGENATE Bayer należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (5,0 ml wody do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce i za pomocą łącznika fiolki. Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu.

Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane parenteralnie należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu KOGENATE Bayer, jeśli zawiera on widzialne cząsteczki stałe lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu w wodzie, roztwór jest wstrzykiwany z powrotem do strzykawki. Preparat KOGENATE Bayer należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem rozpuszczony produkt należy przefiltrować w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika fiolki.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/011

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOGENATE Bayer 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1. Opis ogólny

Każda fiolka zawiera nominalnie 3000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

2.2. Skład jakościowy i ilościowy

Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 3000 j.m zawiera około 600 j.m. (3000 ml/5,0 ml) ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu.

Aktywność (w j.m.) została określona przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia, wobec wzorca Mega FDA, który został skalibrowany w jednostkach międzynarodowych (j.m.) w oparciu o wzorzec WHO.

Aktywność swoista produktu KOGENATE Bayer wynosi około 4000 j.m./mg białka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: suchy, biały do lekko żółtego proszek lub bryłka.

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII). Produkt nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie ma zastosowania w leczeniu choroby von Willebranda.

Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie leku powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII

wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Leczenie na żądanie

Wyliczenie potrzebnej dawki czynnika VIII oparte jest na obserwacji empirycznej, z której wynika, że podanie 1 jednostki międzynarodowej (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 1,5 do 2,5% jego prawidłowej aktywności. Potrzebną dawkę czynnika VIII ustala się za pomocą następującego wzoru:

- I. Wymagana dawka (j.m.) = masa ciała (kg) $\times$ pożądaný przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) $\times$ 0,5
- II. Spodziewany przyrost czynnika VIII (% wartości prawidłowej) = $\frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$

Dawka, częstość podawania i czas trwania leczenia substytucyjnego muszą być dostosowane indywidualnie do potrzeb pacjenta (masy ciała, stopnia nasilenia zaburzeń hemostazy, miejsca i natężenia krwawienia, obecności inhibitora oraz pożądanego poziomu czynnika VIII).

Poniższa tabela przedstawia zalecenia dla poszczególnych minimalnych poziomów czynnika VIII we krwi. W wymienionych rodzajach krwawień aktywność czynnika VIII nie powinna obniżyć się poniżej podanego poziomu (w % wartości prawidłowej) w odpowiednim okresie:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
Krwotok		
Wczesne krwawienie do stawów, mięśni lub z jamy ustnej	20 - 40	Powtarzać co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień do czasu ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie.
Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak	30 - 60	Powtarzać infuzję co 12 - 24 godziny przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i powrotu sprawności.
Krwotoki zagrażające życiu (takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie do gardła lub ciężkie krwawienie brzuszne)	60 - 100	Powtarzać infuzję co 8 do 24 godzin do momentu ustąpienia zagrożenia
Zabiegi chirurgiczne		
<i>Małe,</i> włączając ekstrakcję zęba	30 - 60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu zagojenia.
<i>Duże</i>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	a) Wstrzykiwanie jako bolus Powtarzać infuzję co 8 - 24 godziny, do czasu odpowiedniego zagojenia rany; następnie kontynuować leczenie co najmniej przez 7 kolejnych dni, w celu utrzymania aktywności czynnika VIII w granicach 30% do 60% (j.m./dl). b) Infuzja ciągła Zwiększyć aktywność czynnika VIII przedoperacyjnie, początkowym wstrzyknięciem jako bolus, i natychmiast kontynuować infuzją ciągłą (w j.m./kg/h), dostosowywaną do dziennego klirensu pacjenta i wymaganego poziomu czynnika VIII, przez co najmniej 7 dni.

Dawka i częstość podawania powinny każdorazowo zostać dostosowane do klinicznej skuteczności w indywidualnym przypadku. W pewnych okolicznościach wymagana dawka może być większa niż wyliczona, szczególnie w przypadku dawki początkowej.

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne

(osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

Celem wyliczenia początkowej dawki infuzyjnej można oznaczyć klirens, tworząc przed zabiegiem krzywą rozpadu lub rozpoczynając od średniej wartości populacyjnej (3,0-3,5 ml/kg/h), a następnie odpowiednio ją dostosowując.

Szybkość infuzji (w j.m./kg/h) = klirens (w ml/h/kg) × wymagany poziom czynnika VIII (w j.m./ml)

Wykazano stabilność dla potrzeb infuzji ciągłej, stabilność kliniczną oraz in vitro, stosując pompy ambulatoryjne ze zbiornikiem rezerwy z PCW. KOGENATE Bayer zawiera niewielką ilość polisorbatu 80 jako substancji pomocniczej, o którym wiadomo, że zwiększa ekstrakcję di-(2-etyloheksylo) ftalanu (DEHP) z materiałów z polichlorku winylu. Należy to uwzględnić w przypadku podawania infuzji ciągłych.

Profilaktyka

W przypadku długotrwałej profilaktyki krwawienia u pacjentów z ciężką postacią hemofilii zazwyczaj stosowane dawki produktu KOGENATE Bayer to 20 do 40 j.m. na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów w młodszy wieku, konieczne może być skrócenie odstępów między dawkami lub zastosowanie większych dawek.

Dzieci i młodzież

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego KOGENATE Bayer u dzieci w każdym wieku. Dane uzyskano z badań klinicznych z udziałem 61 dzieci poniżej 6. roku życia i badań nieinterwencyjnych z udziałem dzieci w każdym wieku.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci powinni być badani pod kątem rozwoju inhibitorów czynnika VIII. Test na obecność inhibitorów czynnika VIII należy przeprowadzić, gdy nie został osiągnięty przewidywany poziom aktywności osoczowej czynnika VIII lub nie uzyskano kontroli krwawienia przy pomocy właściwej dawki. Jeśli stężenie inhibitora nie przekracza 10 jednostek Bethesda (j.B.) na ml, podanie dodatkowej ilości rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII może zneutralizować inhibitor i zapewnić ciągle klinicznie efektywne leczenie preparatem KOGENATE Bayer. Jednakże, w przypadku obecności inhibitora wymagane dawki są zmienne i muszą zostać dostosowane do odpowiedzi klinicznej i monitorowanej aktywności czynnika VIII w osoczu. W grupie pacjentów z mianami inhibitorów przekraczającymi 10 j.B. lub wysoką odpowiedzią w wywiadzie na bodziec antygenowy, należy rozważyć zastosowanie aktywowanego koncentratu zespołu protrombiny lub preparatów rekombinowanego aktywowanego czynnika VII (rFVIIa). Powyższe procedury lecznicze powinny być prowadzone pod kontrolą lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hemofilią.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt KOGENATE Bayer należy podawać dożylnie przez kilka minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

Produkt KOGENATE Bayer może być podawany w infuzji ciągłej. Dawka infuzyjna powinna zostać wyliczona na podstawie klirensu i wymaganego poziomu czynnika VIII.

Przykład: u pacjenta ważącego 75 kg z klirensiem 3 ml/h/kg początkowa szybkość infuzji powinna wynieść 3 j.m./h/kg, aby osiągnąć poziom 100% czynnika VIII. W celu wyliczenia w ml/godzinę, należy pomnożyć dawkę infuzyjną w j.m./h/kg przez kg masy ciała/stężenie roztworu (j.m./ml).

Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

	Wymagany poziom FVIII w osoczu	Szybkość infuzji j.m./h/kg	Szybkość infuzji dla pacjenta 75 kg ml/h		
Klirens: 3 ml/h/kg			Stężenie FVIII w roztworze 100 j.m./ml 200 j.m./ml 400 j.m./ml		
	100% (1 j.m./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0.6 j.m./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0.4 j.m./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych.

Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:

$\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$.

Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i ulotka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzone reakcje alergiczne na białko mysie lub białko chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Po zastosowaniu KOGENATE Bayer mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Produkt zawiera śladowe ilości białek mysich i chomiczych oraz białek ludzkich innych niż czynnik VIII (patrz punkt 5.1).

Należy poradzić pacjentom, że w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości powinni natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem.

Należy poinformować pacjentów o wczesnych oznakach reakcji nadwrażliwości, obejmujących wysypkę, nudności, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego i anafilaksję.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory, oznaczane ilościowo w jednostkach Bethesda (j.B.) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu, stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z czasem ekspozycji na czynnik VIII, a także m.in. czynników genetycznych, będąc najwyższym w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi w ciągu pierwszych 100 dni ekspozycji.

Zaobserwowano przypadki ponownego pojawienia się inhibitora (niskie miano) po zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny preparat u pacjentów poddawanych wcześniej ekspozycji przez więcej niż 100 dni, a u których w przeszłości dochodziło do rozwoju inhibitora.

W związku z tym zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów na obecność inhibitora po zmianie jednego preparatu na inny..

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni przy pomocy rekombinowanego VIII czynnika krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

W badaniach klinicznych dotyczących infuzji ciągłych podczas operacji stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy, że uznaje się go za praktycznie „wolny od sodu”.

Incydenty sercowo-naczyniowe

Pacjenci z hemofilią z sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka lub chorobami mogą być tak samo zagrożeni wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych jak pacjenci bez hemofilii, gdy krzepnięcie było unormalizowane poprzez leczenie czynnikiem VIII.

U pacjentów, u których występują sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, po podaniu produktu zwiększającego aktywność czynnika VIII może wystąpić przynajmniej takie samo ryzyko zamknięcia światła naczynia lub zawału mięśnia sercowego jak u pacjentów bez hemofilii. Dlatego takich pacjentów należy zdiagnozować i monitorować pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dokumentacja

Zdecydowanie zaleca się, aby w każdym przypadku podawania produktu KOGENATE Bayer pacjentowi odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu KOGENATE Bayer z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie prowadzono badań nad wpływem preparatu KOGENATE Bayer na reprodukcję zwierząt.

Ciąża i karmienie piersią

Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet. Dlatego preparat KOGENATE Bayer powinien być stosowany w czasie ciąży i karmienia piersią tylko w przypadku oczywistych wskazań.

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

KOGENATE Bayer nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania produktów zawierających rekombinowany czynnik VIII obserwowano reakcje nadwrażliwości lub alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, palenie i pieczenie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie, ospałość, nudności, niepokój ruchowy, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą się rozwinąć w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). O ile skórne reakcje alergiczne mogą występować powszechnie to uważa się, że ich rozwój w kierunku ciężkiej anafilaksji (w tym wstrząsu) występuje rzadko.

U pacjentów z hemofilią typu A mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciwko czynnikowi VIII. Stan ten może objawiać się niewystarczającą odpowiedzią kliniczną. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym ośrodkiem leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów).

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji: bardzo często: ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PUPs i MTPs)*		Wytwarzanie inhibitora czynnika VIII (zgłaszane u PTPs w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

PUPs = ang. previously untreated patients = wcześniej nieleczeni pacjenci

PTPs = ang. previously treated patients = wcześniej lečení pacjenci

MTPs = ang. minimally treated patients = minimalnie lečení pacjenci

*patrz punkt powyżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wytwarzanie inhibitora

Zgłaszano wytwarzanie przeciwciał u wcześniej nieleczonych i leczonych pacjentów (PUPs /PTPs)- patrz punkt 4.4.

W badaniach klinicznych stosowano KOGENATE Bayer do leczenia przypadków krwawienia u 37 wcześniej nieleczonych pacjentów (PUPs) i 23 leczonych minimalnie pacjentów pediatrycznych (MTPs, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez 4 lub mniej dni) z pozostałą aktywnością FVIII:C < 2 j.m./dl. U pięciu z 37 (14%) PUPs i 4 z 23 (17%) MTPs leczonych KOGENATE Bayer

doszło do powstania inhibitorów w ciągu 20 dni ekspozycji. Łącznie 9 z 60 (15%) pacjentów wytworzyło inhibitory. Jeden pacjent był niedostępny do dalszej obserwacji, a u jednego pacjenta wytworzył się inhibitor o niskim mianie podczas obserwacji po badaniu.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość tworzenia przeciwciał u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką hemofilią A wynosiła 64/183 (37,7%) podczas stosowania KOGENATE Bayer (okres obserwacji do 75 dni ekspozycji).

W badaniach klinicznych u 73 wcześniej leczonych pacjentów (PTP, zdefiniowanych jako poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni), obserwowanych przez cztery lata, nie wykryto nowopowstałych inhibitorów.

W obszernych obserwacyjnych badaniach porejestrowych z KOGENATE Bayer, obejmujących ponad 1000 pacjentów dokonano następujących obserwacji: u mniej niż 0,2% PTP doszło do ponownego powstania inhibitorów.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem wytwarzania inhibitorów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Mechanizm działania

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebrand (vWF) składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i vWF) o odmiennych funkcjach fizjologicznych. Czynnik VIII, po podaniu pacjentowi z hemofilią, wiąże się w krążeniu pacjenta z vWF. Aktywowany czynnik VIII służy jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Z kolei trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu. Hemofilia A jest dziedzicznym, sprzężonym z płcią zaburzeniem układu krzepnięcia, w którym występuje obniżony poziom czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych. Krwawienia mogą być samoistne lub w wyniku urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Leczenie substytucyjne pozwala na zwiększenie stężenia czynnika VIII w osoczu, na skutek czego dochodzi do przejściowego wyrównania niedoboru czynnika i zahamowania skłonności do krwawień.

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. APTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji APTT obserwowane po zastosowaniu preparatu

KOGENATE Bayer są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów z hemofilią typu A poddawanych poważnym operacjom stwierdzono, że KOGENATE Bayer może być stosowany do ciągłych infuzji w przypadku zabiegów operacyjnych (przed, w trakcie i po operacji). Podczas tego badania stosowano heparynę w celu przeciwdziałania zakrzepowemu zapaleniu żył w miejscu infuzji, tak jak w przypadku innych długotrwałych infuzji dożylnych.

Nadwrażliwość

W czasie trwania badań, u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Jednakże, istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na składniki, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego zawartego w preparacie, u niektórych predysponowanych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Dane o indukcji tolerancji immunologicznej zebrano u pacjentów z hemofilią typu A, u których wytworzyły się inhibitory czynnika VIII. Przegląd retrospektywny przeprowadzono u 40 pacjentów, a 39 pacjentów włączono do prospektywnego badania klinicznego zainicjowanego przez badacza. Dane wykazują, że produkt KOGENATE Bayer był stosowany do indukcji tolerancji immunologicznej. U pacjentów, u których osiągnięto tolerancję immunologiczną możliwe było ponowne zapobieganie lub kontrolowanie krwawień produktem KOGENATE Bayer, a pacjent mógł kontynuować profilaktyczne leczenie podtrzymujące.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Analiza wszystkich zarejestrowanych poziomów odzysku *in vivo* u wcześniej leczonych pacjentów wykazuje średni wzrost o 2% po j.m./kg masy ciała preparatu KOGENATE Bayer. Wynik ten jest podobny do wartości podawanych dla preparatu czynnika VIII uzyskanego z osocza ludzkiego.

Dystrybucja i eliminacja

Po podaniu preparatu KOGENATE Bayer, szczytowa aktywność czynnika VIII zmniejszała się poprzez dwufazowy rozkład wykładniczy ze średnim końcowym okresem półtrwania wynoszącym około 15 godzin. Podobnie jest w przypadku czynnika VIII uzyskanego z osocza, którego średni końcowy okres półtrwania wynosi około 13 godzin. Dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi preparatu KOGENATE Bayer do wstrzykiwań jako bolus są: średni czas obecności leku w organizmie (mean residence time - MRT (0-48)), wynoszący 22 godziny, oraz klirens, wynoszący około 160 ml/h. Średnim punktem odniesienia dla 14 dorosłych pacjentów poddawanych operacjom z infuzjami ciągłymi było 188 ml/h, co odpowiada 3,0 ml/h/kg (rozpiętość 1,6-4,6 ml/h/kg).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych (mysz, szczur, królik i pies), dawki preparatu KOGENATE Bayer nawet kilkakrotnie przekraczające zalecane dawki kliniczne (w przeliczeniu na masę ciała) nie spowodowały wystąpienia żadnych ostrych i podostrych działań toksycznych.

Specyficzne badania po wielokrotnym podawaniu leku, takie jak badania toksycznego wpływu na reprodukcję, toksyczności po wielokrotnej dawce i potencjalnego działania rakotwórczego nie zostały przeprowadzone z oktokogiem alfa, ze względu na odpowiedź immunologiczną na heterologiczne białka, występującą u wszystkich gatunków ssaków, poza człowiekiem.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem mutagennym preparatu KOGENATE Bayer, ponieważ nie stwierdzono potencjalnego działania mutagennego poprzednika preparatu KOGENATE Bayer w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Histrydyna
Polisorbat 80
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Lek należy przygotowywać i wstrzykiwać tylko przy pomocy dostarczonych elementów (fiolka z proszkiem, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik, łącznik fiołki i zestaw do wkłucia dożylnego), ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po odtworzeniu produkt powinien zostać użyty natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

Jednak w badaniach *in vitro* wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C, w workach PCW do infuzji ciągłej. Po odtworzeniu wykazano w badaniach *in vitro* stabilność chemiczną i fizyczną przez 3 godziny.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W ciągu całkowitego okresu ważności wynoszącego 30 miesięcy produkt w opakowaniu zewnętrznym może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez ograniczony okres 12 miesięcy. W takim przypadku termin ważności produktu wygasa wraz z końcem 12 miesiąca lub z terminem ważności podanym na fiołce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Nowy termin ważności musi zostać wpisany na opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer zawiera:

- jedną fiolkę zawierającą proszek (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z mieszanki gumy halogenobutyłowej bez domieszki lateksu oraz aluminiowym kapslem),
- jedną ampułko-strzykawkę zawierającą 5,0 ml rozpuszczalnika (cylinder z przezroczystego szkła typu I z szarym tłoczkiem z mieszanki gumy bromobutyłowej bez domieszki lateksu),
- pręt tłoka strzykawki,
- łącznik fiolki,
- jeden zestaw do wkłucia dożylnego,
- dwa jednorazowe gaziki nasączone alkoholem,
- dwa suche gaziki,
- dwa plastry.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Szczegółowe informacje dotyczące przygotowywania i podawania zawarte są w ulotce zamieszczonej wewnątrz opakowania preparatu KOGENATE Bayer.

Proszek KOGENATE Bayer należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (5,0 ml wody do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce i za pomocą łącznika fiolki. Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu.

Delikatnie obracać fiolkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane parenteralnie należy przed podaniem sprawdzić wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu KOGENATE Bayer, jeśli zawiera on widzialne cząsteczki stałe lub jest mętny.

Po rozpuszczeniu w wodzie, roztwór jest wstrzykiwany z powrotem do strzykawki. Preparat KOGENATE Bayer należy rozpuścić i podać przy pomocy elementów dostarczonych w opakowaniu.

Przed podaniem rozpuszczony produkt należy przefiltrować w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika fiolki.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/013

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 sierpnia 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI
CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY
ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KOGENATE Bayer 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 250 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 100 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i zestawem Bio-Set.
1 ampułko-strzykawka zawierająca 2,5 ml wody do wstrzykiwań z osobnym prętym tłoka strzykawki.
1 zestaw do wkłucia dożylnego
2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem
2 suche gaziki
2 plastry

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/004

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

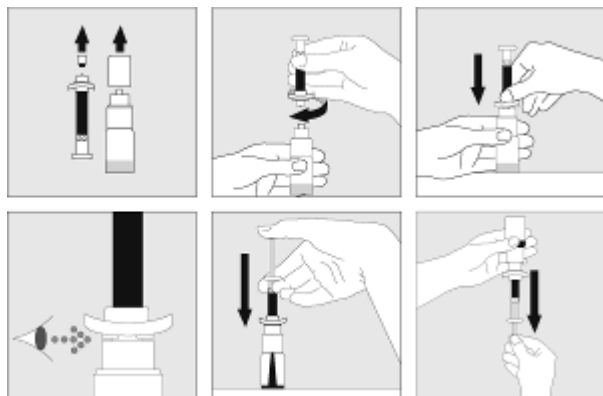
Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.



16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

KOGENATE Bayer 250

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

KOGENATE Bayer 250 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 100 j.m./ml).

6. INNE

Bayer-Logo

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA ZAWIERAJĄCA 2,5 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KOGENATE Bayer 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 500 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 200 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i zestawem Bio-Set.
1 ampułko-strzykawka zawierająca 2,5 ml wody do wstrzykiwań z osobnym prętym tłoka strzykawki.
1 zestaw do wkłucia dożylnego
2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem
2 suche gaziki
2 plastry

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/005

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

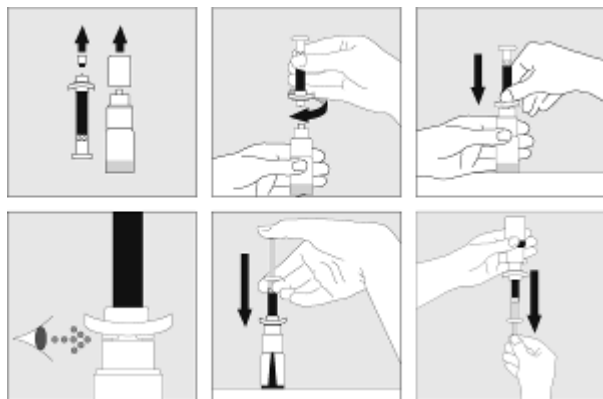
Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.



16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

KOGENATE Bayer 500

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

KOGENATE Bayer 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 200 j.m./ml).

6. INNE

Bayer-Logo

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA ZAWIERAJĄCA 2,5 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KOGENATE Bayer 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 1000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i zestawem Bio-Set.
1 ampułko-strzykawka zawierająca 2,5 ml wody do wstrzykiwań z osobnym prętym tłokiem strzykawki.
1 zestaw do wkłucia dożylnego
2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem
2 suche gaziki
2 plastry

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/006

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

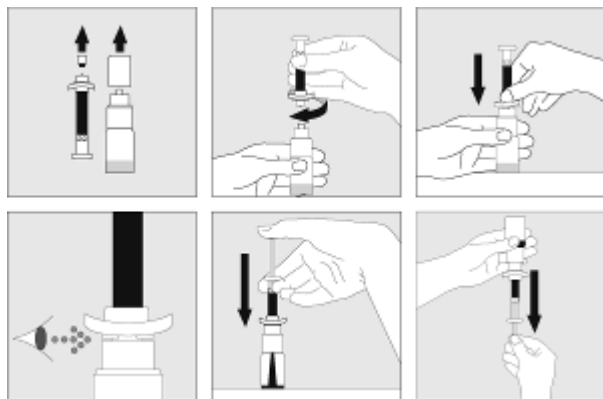
Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.



16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

KOGENATE Bayer 1000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

KOGENATE Bayer 1000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).

6. INNE

Bayer-Logo

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA ZAWIERAJĄCA 2,5 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KOGENATE Bayer 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 2000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i zestawem Bio-Set.
1 ampułko-strzykawka zawierająca 5,0 ml wody do wstrzykiwań z osobnym prętym tłoka strzykawki.
1 zestaw do wkłucia dożylnego
2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem
2 suche gaziki
2 plastry

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/010

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

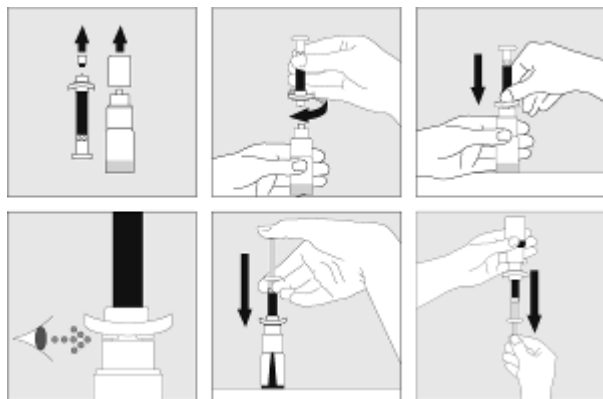
Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.



16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

KOGENATE Bayer 2000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

KOGENATE Bayer 2000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).

6. INNE

Bayer-Logo

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA ZAWIERAJĄCA 5,0 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5,0 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KOGENATE Bayer 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 3000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 600 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i zestawem Bio-Set.
1 ampułko-strzykawka zawierająca 5,0 ml wody do wstrzykiwań z osobnym prętym tłoka strzykawki.
1 zestaw do wkłucia dożylnego
2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem
2 suche gaziki
2 plastry

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/012

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

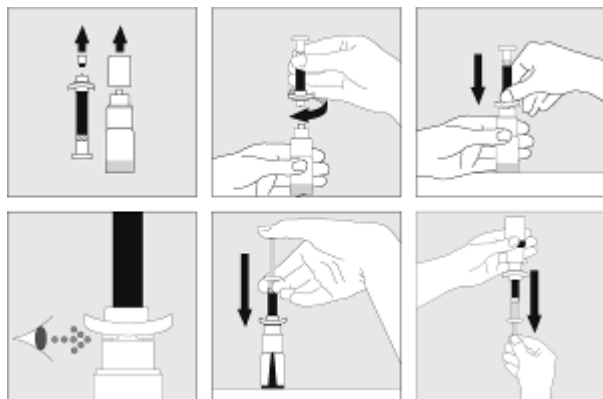
Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.



16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

KOGENATE Bayer 3000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

KOGENATE Bayer 3000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 600 j.m./ml).

6. INNE

Bayer-Logo

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA ZAWIERAJĄCA 5,0 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5,0 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KOGENATE Bayer 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 250 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 100 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 ampułko-strzykawka zawierająca 2,5 ml wody do wstrzykiwań z osobnym prętem tłoka strzykawki.
1 łącznik fiolki
1 zestaw do wkłucia dożylnego
2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem
2 suche gaziki
2 plastry

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/007

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

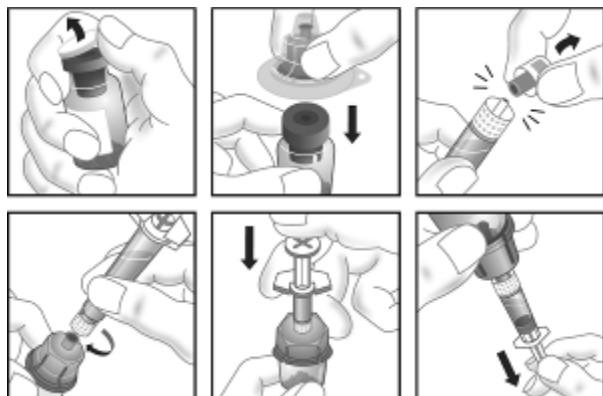
Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.



16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

KOGENATE Bayer 250

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

KOGENATE Bayer 250 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 100 j.m./ml).

6. INNE

Bayer-Logo

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA ZAWIERAJĄCA 2,5 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KOGENATE Bayer 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 500 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 200 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 ampułko-strzykawka zawierająca 2,5 ml wody do wstrzykiwań z osobnym prętem tłoka strzykawki.
1 łącznik fiolki
1 zestaw do wkłucia dożylnego
2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem
2 suche gaziki
2 plastry

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/008

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

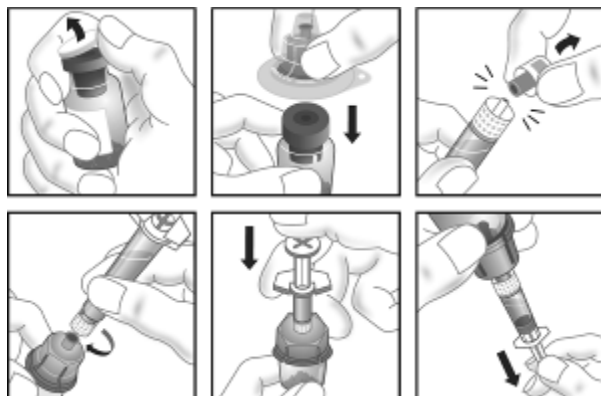
Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.



16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

KOGENATE Bayer 500

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

KOGENATE Bayer 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 200 j.m./ml).

6. INNE

Bayer-Logo

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA ZAWIERAJĄCA 2,5 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KOGENATE Bayer 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 1000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 ampułko-strzykawka zawierająca 2,5 ml wody do wstrzykiwań z osobnym prętem tłoka strzykawki.
1 łącznik fiolki
1 zestaw do wkłucia dożylnego
2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem
2 suche gaziki
2 plastry

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/009

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

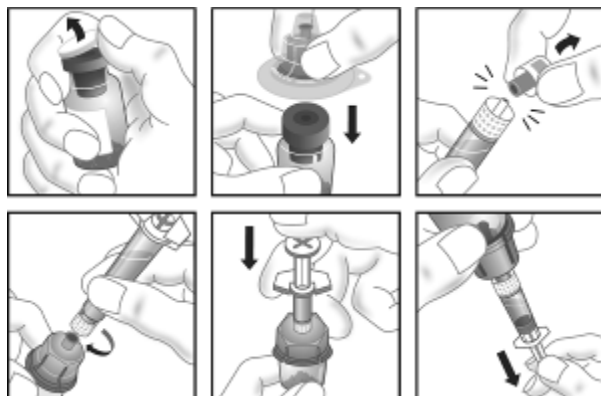
Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.



16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

KOGENATE Bayer 1000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

KOGENATE Bayer 1000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).

6. INNE

Bayer-Logo

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA ZAWIERAJĄCA 2,5 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KOGENATE Bayer 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 2000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 ampułko-strzykawka zawierająca 5,0 ml wody do wstrzykiwań z osobnym prętem tłoka strzykawki.
1 łącznik fiolki
1 zestaw do wkłucia dożylnego
2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem
2 suche gaziki
2 plastry

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/011

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

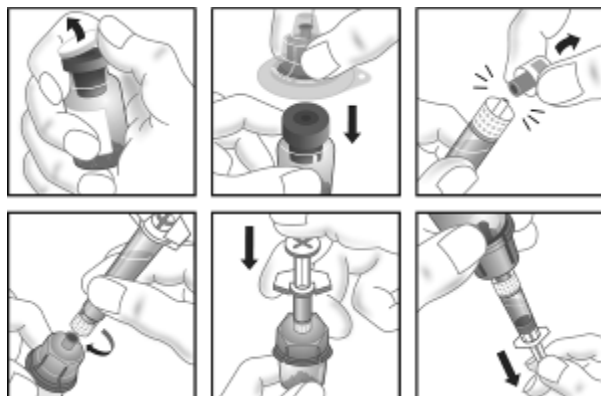
Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.



16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

KOGENATE Bayer 2000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

KOGENATE Bayer 2000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).

6. INNE

Bayer-Logo

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA ZAWIERAJĄCA 5,0 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5,0 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

KOGENATE Bayer 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

1 fiolka: 3000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 600 j.m./ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
1 ampułko-strzykawka zawierająca 5,0 ml wody do wstrzykiwań z osobnym prętem tłoka strzykawki.
1 łącznik fiolki
1 zestaw do wkłucia dożylnego
2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem
2 suche gaziki
2 plastry

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/143/013

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

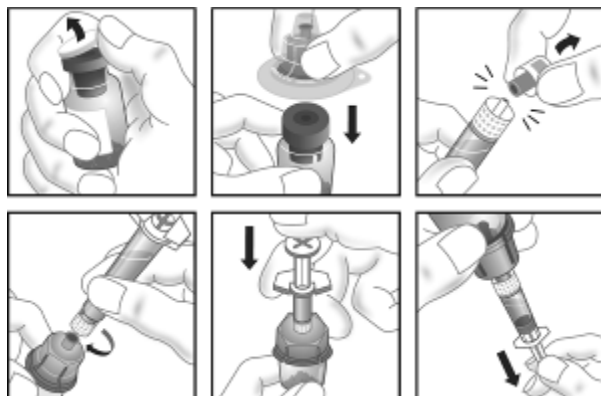
Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.



16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

KOGENATE Bayer 3000

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

KOGENATE Bayer 3000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3000 j.m. oktokogu alfa (po rozpuszczeniu 600 j.m./ml).

6. INNE

Bayer-Logo

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA ZAWIERAJĄCA 5,0 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5,0 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

KOGENATE Bayer 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 250 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 250 j.m.
3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 250 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 250 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 250 j.m. i w jakim celu się go stosuje

KOGENATE Bayer 250 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek KOGENATE Bayer jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer 250 j.m. zawiera fiolkę z urządzeniem do transferu Bio-Set oraz ampułko-strzykawkę z osobnym prętym tłoka, a także zestaw do wkłucia do żyły (do wstrzyknięcia do żyły), dwa gaziki nasączone alkoholem, dwa suche gaziki i dwa plastry.

Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub postać zbryloną. Ampułko-strzykawka zawiera wodę do wstrzykiwań, przeznaczoną do rozpuszczenia zawartości fiołki.

Fiolka z proszkiem zawiera 250 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 100 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 250 j.m.

Kiedy nie stosować leku KOGENATE Bayer 250 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku KOGENATE Bayer 250 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek KOGENATE Bayer 250 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku KOGENATE Bayer wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemi) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i KOGENATE Bayer 250 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek KOGENATE Bayer 250 j.m. zawiera sód

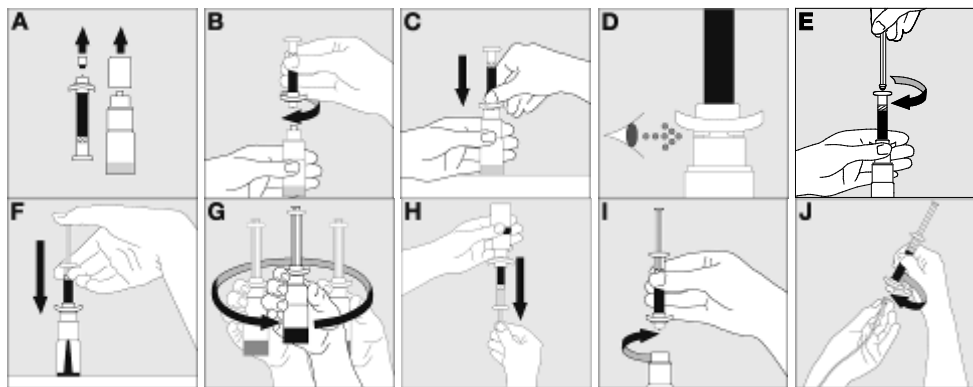
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiołce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 250 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń, które są dostarczone w opakowaniu z tym lekiem (fiolka z proszkiem z zestawem Bio-Set, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia do żyły). Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania można dokonać stosując się do punktów dotyczących rozpuszczania i (lub) podawania, opisanych poniżej. Do podania zastosować załączony do produktu zestaw do wkłucia do żyły, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli nie można zastosować załączonego zestawu do wkłucia do żyły, należy użyć oddzielnego filtra, kompatybilnego z produktem KOGENATE Bayer. Kompatybilne filtry mają łącznik typu Luer i obudowę z poliakrylu z wbudowanym elementem filtracyjnym z sitem z poliamidu o rozmiarze oczek 5 – 20 mikrometrów.
- Załączonego do produktu zestawu do wkłucia do żyły nie używać do pobierania krwi, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli przed podaniem infuzji musi być pobrana krew, należy użyć zestawu bez filtra, a następnie podać lek KOGENATE Bayer przez filtr do wstrzykiwań. W razie pytań dotyczących produktu KOGENATE Bayeri kompatybilnych oddzielnych filtrów należy zwrócić się do lekarza.
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody. Roztwór musi być przygotowany na czystej i suchej powierzchni.
2. Ogrzać w rękach zamknięte fiolki z proszkiem i strzykawkę z rozpuszczalnikiem aż do momentu, gdy będą tak ciepłe jak ręce. Materiał nie powinien mieć większej temperatury niż temperatura ciała (nie przekraczać 37°C). Zetrzeć z fiolki widoczne ślady wilgoci.
3. Usunąć z fiolki z proszkiem kapturek ochronny poprzez delikatne, powtarzane kilkakrotnie, ruchy okrężne, pociągając jednocześnie ku górze. Usunąć ze strzykawki zatyczkę przytwierdzoną do białej nasadki (A).
4. Delikatnie nakręcić strzykawkę na fiolkę z proszkiem (B).
5. Postawić fiolkę na sztywnej powierzchni przeciwpoślizgowej, trzymając ją stabilnie w jednej ręce. Następnie silnie wcisnąć kciukiem i palcem wskazującym (C) płytkę na końcu strzykawki do chwili osiągnięcia przez płytkę górnej krawędzi zestawu Bio-Set. Oznacza to uaktywnienie systemu (D).
6. Połączyć pręt tłoczka ze strzykawką poprzez wkręcenie go w gumowy tłoczek (E).
7. Wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki zawierającej proszek poprzez powolne wciśnięcie tłoczka (F).
8. Rozpuścić proszek przez delikatne obracanie fiolką. Nie wstrząsać fiolką! Przed użyciem upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych (G).
9. Odwrócić fiolkę/strzykawkę i przemieścić roztwór do strzykawki, odcinając tłoczek powoli i równomiernie (H). Upewnić się, że cała zawartość fiolki została wciągnięta do strzykawki.
10. Założyć opaskę uciskową. Określić miejsce wstrzyknięcia, oczyścić skórę za pomocą gazika nasączonego alkoholem i przygotować miejsce wkłucia zgodnie z zasadami antyseptyki, zgodnie z zaleceniem lekarza. Wkłuć się do żyły i zabezpieczyć zestaw do wkłucia dożylnego plastrem.
11. Odkręcić strzykawkę w celu odłączenia fiolki (I).
12. Przymocować strzykawkę do zestawu do wkłucia, przykręcając ją zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara. Upewnić się, że krew nie dostaje się do strzykawki (J).
13. Usunąć opaskę uciskową!
14. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
15. Jeśli konieczne jest podanie kolejnej dawki, odłączyć strzykawkę ruchem przeciwnym do kierunku wskazówek zegara. Rozpuścić żadaną ilość produktu powtarzając punkty 2.-9., używając nowej strzykawki i podłączyć ją do zestawu do wkłucia dożylnego.
16. Jeśli kolejna dawka nie jest przewidziana, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia silnie przycisnąć gazik przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty. Zastosować niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku KOGENATE Bayer 250 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokogu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Złuszczka w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądany poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem KOGENATE Bayer prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku KOGENATE Bayer 250 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu KOGENATE Bayer 250 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku KOGENATE Bayer 250 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku KOGENATE Bayer 250 j.m.

Nie przerywać stosowania KOGENATE Bayer bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:**Bardzo często:**

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodnie obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysjemu i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 250 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KOGENATE Bayer 250 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (*patrz koniec punktu 2*).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek KOGENATE Bayer 250 j.m. i co zawiera opakowanie

KOGENATE Bayer dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu KOGENATE Bayer 250 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Simi: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

KOGENATE Bayer 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 500 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 500 j.m.
3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 500 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 500 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 500 j.m. i w jakim celu się go stosuje

KOGENATE Bayer 500 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek KOGENATE Bayer jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer 500 j.m. zawiera fiolkę z urządzeniem do transferu Bio-Set oraz ampułko-strzykawkę z osobnym prętym tłoka, a także zestaw do wkłucia do żyły (do wstrzyknięcia do żyły), dwa gaziki nasączone alkoholem, dwa suche gaziki i dwa plastry.

Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub postać zbryloną. Ampułko-strzykawka zawiera wodę do wstrzykiwań, przeznaczoną do rozpuszczenia zawartości fiołki.

Fiolka z proszkiem zawiera 500 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 200 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 500 j.m.

Kiedy nie stosować leku KOGENATE Bayer 500 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku KOGENATE Bayer 500 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek KOGENATE Bayer 500 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku KOGENATE Bayer wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemii) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i KOGENATE Bayer 500 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek KOGENATE Bayer 500 j.m. zawiera sól

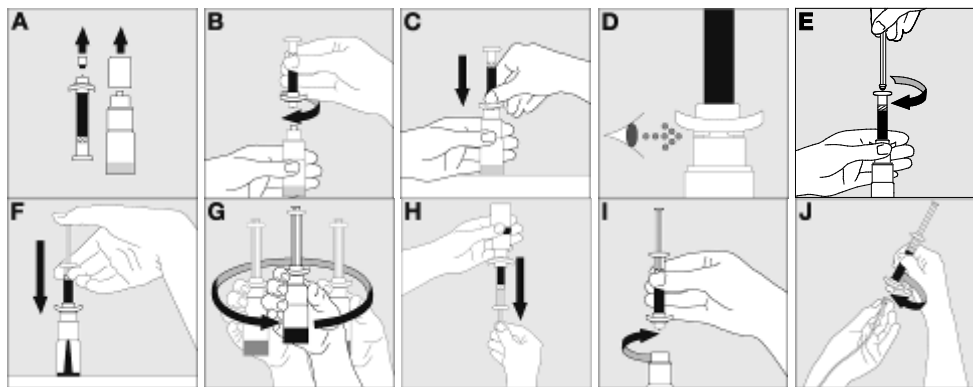
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiolce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 500 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń, które są dostarczone w opakowaniu z tym lekiem (fiolka z proszkiem z zestawem Bio-Set, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia do żyły). Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania można dokonać stosując się do punktów dotyczących rozpuszczania i (lub) podawania, opisanych poniżej. Do podania zastosować załączony do produktu zestaw do wkłucia do żyły, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli nie można zastosować załączonego zestawu do wkłucia do żyły, należy użyć oddzielnego filtra, kompatybilnego z produktem KOGENATE Bayer. Kompatybilne filtry mają łącznik typu Luer i obudowę z poliakrylu z wbudowanym elementem filtracyjnym z sitem z poliamidu o rozmiarze oczek 5 – 20 mikrometrów.
- Załączonego do produktu zestawu do wkłucia do żyły nie używać do pobierania krwi, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli przed podaniem infuzji musi być pobrana krew, należy użyć zestawu bez filtra, a następnie podać lek KOGENATE Bayer przez filtr do wstrzykiwań. W razie pytań dotyczących produktu KOGENATE Bayeri kompatybilnych oddzielnych filtrów należy zwrócić się do lekarza.
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody. Roztwór musi być przygotowany na czystej i suchej powierzchni.
2. Ogrzać w rękach zamknięte fiolki z proszkiem i strzykawkę z rozpuszczalnikiem aż do momentu, gdy będą tak ciepłe jak ręce. Materiał nie powinien mieć większej temperatury niż temperatura ciała (nie przekraczać 37°C). Zetrzeć z fiolki widoczne ślady wilgoci.
3. Usunąć z fiolki z proszkiem kapturek ochronny poprzez delikatne, powtarzane kilkakrotnie, ruchy okrężne, pociągając jednocześnie ku górze. Usunąć ze strzykawki zatyczkę przytwierdzoną do białej nasadki (A).
4. Delikatnie nakręcić strzykawkę na fiolkę z proszkiem (B).
5. Postawić fiolkę na sztywnej powierzchni przeciwpoślizgowej, trzymając ją stabilnie w jednej ręce. Następnie silnie wcisnąć kciukiem i palcem wskazującym (C) płytkę na końcu strzykawki do chwili osiągnięcia przez płytkę górnej krawędzi zestawu Bio-Set. Oznacza to uaktywnienie systemu (D).
6. Połączyć pręt tłoczka ze strzykawką poprzez wkręcenie go w gumowy tłoczek (E).
7. Wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki zawierającej proszek poprzez powolne wciśnięcie tłoczka (F).
8. Rozpuścić proszek przez delikatne obracanie fiolką. Nie wstrząsać fiolką! Przed użyciem upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych (G).
9. Odwrócić fiolkę/strzykawkę i przemieścić roztwór do strzykawki, odcinając tłoczek powoli i równomiernie (H). Upewnić się, że cała zawartość fiolki została wciągnięta do strzykawki.
10. Założyć opaskę uciskową. Określić miejsce wstrzyknięcia, oczyścić skórę za pomocą gazika nasączonego alkoholem i przygotować miejsce wkłucia zgodnie z zasadami antyseptyki, zgodnie z zaleceniem lekarza. Wkłuć się do żyły i zabezpieczyć zestaw do wkłucia dożylnego plastrem.
11. Odkręcić strzykawkę w celu odłączenia fiolki (I).
12. Przymocować strzykawkę do zestawu do wkłucia, przykręcając ją zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara. Upewnić się, że krew nie dostaje się do strzykawki (J).
13. Usunąć opaskę uciskową!
14. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
15. Jeśli konieczne jest podanie kolejnej dawki, odłączyć strzykawkę ruchem przeciwnym do kierunku wskazówek zegara. Rozpuścić żadaną ilość produktu powtarzając punkty 2.-9., używając nowej strzykawki i podłączyć ją do zestawu do wkłucia dożylnego.
16. Jeśli kolejna dawka nie jest przewidziana, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia silnie przycisnąć gazik przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty. Zastosować niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku KOGENATE Bayer 500 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokogu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądaný poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem KOGENATE Bayer prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku KOGENATE Bayer 500 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu KOGENATE Bayer 500 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku KOGENATE Bayer 500 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku KOGENATE Bayer 500 j.m.

Nie przerywać stosowania KOGENATE Bayer bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:**Bardzo często:**

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodnie obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niewłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysjemu i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 500 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KOGENATE Bayer 500 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (*patrz koniec punktu 2*).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek KOGENATE Bayer 500 j.m. i co zawiera opakowanie

KOGENATE Bayer dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu KOGENATE Bayer 500 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

KOGENATE Bayer 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 1000 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 1000 j.m.
3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 1000 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 1000 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 1000 j.m. i w jakim celu się go stosuje

KOGENATE Bayer 1000 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek KOGENATE Bayer jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer 1000 j.m. zawiera fiolkę z urządzeniem do transferu Bio-Set oraz ampułko-strzykawkę z osobnym prętym tłoka, a także zestaw do wkłucia do żyły (do wstrzyknięcia do żyły), dwa gaziki nasączone alkoholem, dwa suche gaziki i dwa plastry. Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub postać zbryloną. Ampułko-strzykawka zawiera wodę do wstrzykiwań, przeznaczoną do rozpuszczenia zawartości fiołki.

Fiolka z proszkiem zawiera 1000 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 400 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 1000 j.m.

Kiedy nie stosować leku KOGENATE Bayer 1000 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku KOGENATE Bayer 1000 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek KOGENATE Bayer 1000 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku KOGENATE Bayer wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemii) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i KOGENATE Bayer 1000 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek KOGENATE Bayer 1000 j.m. zawiera sól

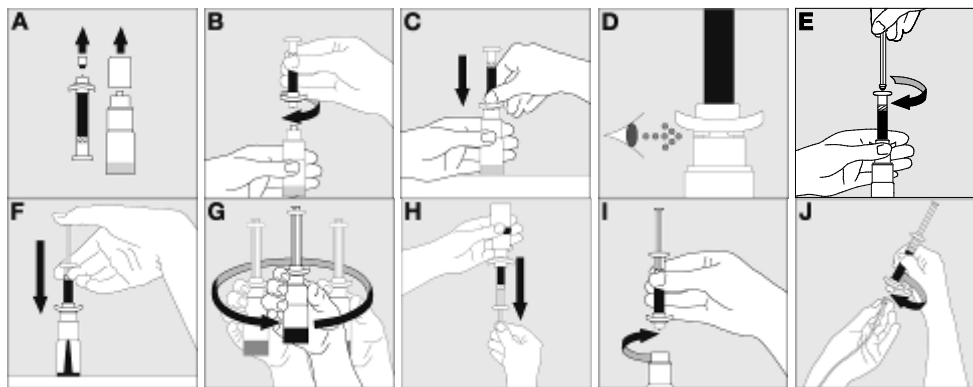
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiolce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 1000 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń, które są dostarczone w opakowaniu z tym lekiem (fiolka z proszkiem z zestawem Bio-Set, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia do żyły). Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania można dokonać stosując się do punktów dotyczących rozpuszczania i (lub) podawania, opisanych poniżej. Do podania zastosować załączony do produktu zestaw do wkłucia do żyły, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli nie można zastosować załączonego zestawu do wkłucia do żyły, należy użyć oddzielnego filtra, kompatybilnego z produktem KOGENATE Bayer. Kompatybilne filtry mają łącznik typu Luer i obudowę z poliakrylu z wbudowanym elementem filtracyjnym z sitem z poliamidu o rozmiarze oczek 5 – 20 mikrometrów.
- Załączonego do produktu zestawu do wkłucia do żyły nie używać do pobierania krwi, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli przed podaniem infuzji musi być pobrana krew, należy użyć zestawu bez filtra, a następnie podać lek KOGENATE Bayer przez filtr do wstrzykiwań. W razie pytań dotyczących produktu KOGENATE Bayeri kompatybilnych oddzielnych filtrów należy zwrócić się do lekarza.
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody. Roztwór musi być przygotowany na czystej i suchej powierzchni.
2. Ogrzać w rękach zamknięte fiolki z proszkiem i strzykawkę z rozpuszczalnikiem aż do momentu, gdy będą tak ciepłe jak ręce. Materiał nie powinien mieć większej temperatury niż temperatura ciała (nie przekraczać 37°C). Zetrzeć z fiolki widoczne ślady wilgoci.
3. Usunąć z fiolki z proszkiem kapturek ochronny poprzez delikatne, powtarzane kilkakrotnie, ruchy okrężne, pociągając jednocześnie ku górze. Usunąć ze strzykawki zatyczkę przytwierdzoną do białej nasadki (A).
4. Delikatnie nakręcić strzykawkę na fiolkę z proszkiem (B).
5. Postawić fiolkę na sztywnej powierzchni przeciwpoślizgowej, trzymając ją stabilnie w jednej ręce. Następnie silnie wcisnąć kciukiem i palcem wskazującym (C) płytkę na końcu strzykawki do chwili osiągnięcia przez płytkę górnej krawędzi zestawu Bio-Set. Oznacza to uaktywnienie systemu (D).
6. Połączyć pręt tłoczka ze strzykawką poprzez wkręcenie go w gumowy tłoczek (E).
7. Wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki zawierającej proszek poprzez powolne wciśnięcie tłoczka (F).
8. Rozpuścić proszek przez delikatne obracanie fiolką. Nie wstrząsać fiolką! Przed użyciem upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych (G).
9. Odwrócić fiolkę/strzykawkę i przemieścić roztwór do strzykawki, odcinając tłoczek powoli i równomiernie (H). Upewnić się, że cała zawartość fiolki została wciągnięta do strzykawki.
10. Założyć opaskę uciskową. Określić miejsce wstrzyknięcia, oczyścić skórę za pomocą gazika nasączonego alkoholem i przygotować miejsce wkłucia zgodnie z zasadami antyseptyki, zgodnie z zaleceniem lekarza. Wkłuć się do żyły i zabezpieczyć zestaw do wkłucia dożylnego plastrem.
11. Odkręcić strzykawkę w celu odłączenia fiolki (I).
12. Przymocować strzykawkę do zestawu do wkłucia, przykręcając ją zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara. Upewnić się, że krew nie dostaje się do strzykawki (J).
13. Usunąć opaskę uciskową!
14. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
15. Jeśli konieczne jest podanie kolejnej dawki, odłączyć strzykawkę ruchem przeciwnym do kierunku wskazówek zegara. Rozpuścić żadaną ilość produktu powtarzając punkty 2.-9., używając nowej strzykawki i podłączyć ją do zestawu do wkłucia dożylnego.
16. Jeśli kolejna dawka nie jest przewidziana, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia silnie przycisnąć gazik przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty. Zastosować niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku KOGENATE Bayer 1000 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokogu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądaný poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem KOGENATE Bayer prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku KOGENATE Bayer 1000 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu KOGENATE Bayer 1000 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku KOGENATE Bayer 1000 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku KOGENATE Bayer 1000 j.m.

Nie przerywać stosowania KOGENATE Bayer bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:**Bardzo często:**

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodnie obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niewłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiemu i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 1000 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KOGENATE Bayer 1000 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (*patrz koniec punktu 2*).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek KOGENATE Bayer 1000 j.m. i co zawiera opakowanie

KOGENATE Bayer dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu KOGENATE Bayer 1000 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

KOGENATE Bayer 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 2000 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 2000 j.m.
3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 2000 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 2000 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 2000 j.m. i w jakim celu się go stosuje

KOGENATE Bayer 2000 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek KOGENATE Bayer jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer 2000 j.m. zawiera fiolkę z urządzeniem do transferu Bio-Set oraz ampułko-strzykawkę z osobnym prętem tłoka, a także zestaw do wkłucia do żyły (do wstrzyknięcia do żyły), dwa gaziki nasączone alkoholem, dwa suche gaziki i dwa plastry. Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub postać zbryloną. Ampułko-strzykawka zawiera wodę do wstrzykiwań, przeznaczoną do rozpuszczenia zawartości fiołki.

Fiolka z proszkiem zawiera 2000 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 400 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 2000 j.m.

Kiedy nie stosować leku KOGENATE Bayer 2000 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku KOGENATE Bayer 2000 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek KOGENATE Bayer 2000 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku KOGENATE Bayer wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemi) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i KOGENATE Bayer 2000 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek KOGENATE Bayer 2000 j.m. zawiera sól

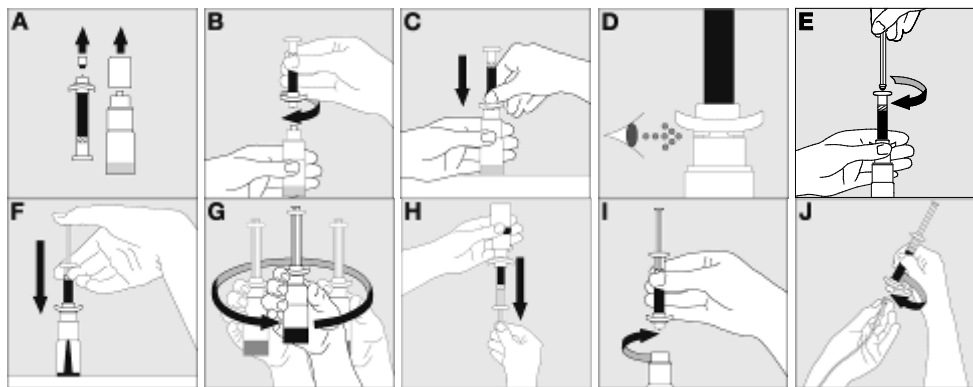
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiołce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 2000 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń, które są dostarczone w opakowaniu z tym lekiem (fiolka z proszkiem z zestawem Bio-Set, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia do żyły). Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania można dokonać stosując się do punktów dotyczących rozpuszczania i (lub) podawania, opisanych poniżej. Do podania zastosować załączony do produktu zestaw do wkłucia do żyły, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli nie można zastosować załączonego zestawu do wkłucia do żyły, należy użyć oddzielnego filtra, kompatybilnego z produktem KOGENATE Bayer. Kompatybilne filtry mają łącznik typu Luer i obudowę z poliakrylu z wbudowanym elementem filtracyjnym z sitem z poliamidu o rozmiarze oczek 5 – 20 mikrometrów.
- Załączonego do produktu zestawu do wkłucia do żyły nie używać do pobierania krwi, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli przed podaniem infuzji musi być pobrana krew, należy użyć zestawu bez filtra, a następnie podać lek KOGENATE Bayer przez filtr do wstrzykiwań. W razie pytań dotyczących produktu KOGENATE Bayeri kompatybilnych oddzielnych filtrów należy zwrócić się do lekarza.
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody. Roztwór musi być przygotowany na czystej i suchej powierzchni.
2. Ogrzać w rękach zamknięte fiolki z proszkiem i strzykawkę z rozpuszczalnikiem aż do momentu, gdy będą tak ciepłe jak ręce. Materiał nie powinien mieć większej temperatury niż temperatura ciała (nie przekraczać 37°C). Zetrzeć z fiolki widoczne ślady wilgoci.
3. Usunąć z fiolki z proszkiem kapturek ochronny poprzez delikatne, powtarzane kilkakrotnie, ruchy okrężne, pociągając jednocześnie ku górze. Usunąć ze strzykawki zatyczkę przytwierdzoną do białej nasadki (A).
4. Delikatnie nakręcić strzykawkę na fiolkę z proszkiem (B).
5. Postawić fiolkę na sztywnej powierzchni przeciwpoślizgowej, trzymając ją stabilnie w jednej ręce. Następnie silnie wcisnąć kciukiem i palcem wskazującym (C) płytkę na końcu strzykawki do chwili osiągnięcia przez płytkę górnej krawędzi zestawu Bio-Set. Oznacza to uaktywnienie systemu (D).
6. Połączyć pręt tłoczka ze strzykawką poprzez wkręcenie go w gumowy tłoczek (E).
7. Wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki zawierającej proszek poprzez powolne wciśnięcie tłoczka (F).
8. Rozpuścić proszek przez delikatne obracanie fiolką. Nie wstrząsać fiolką! Przed użyciem upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych (G).
9. Odwrócić fiolkę/strzykawkę i przemieścić roztwór do strzykawki, odcinając tłoczek powoli i równomiernie (H). Upewnić się, że cała zawartość fiolki została wciągnięta do strzykawki.
10. Założyć opaskę uciskową. Określić miejsce wstrzyknięcia, oczyścić skórę za pomocą gazika nasączonego alkoholem i przygotować miejsce wkłucia zgodnie z zasadami antyseptyki, zgodnie z zaleceniem lekarza. Wkłuć się do żyły i zabezpieczyć zestaw do wkłucia dożylnego plasterem.
11. Odkręcić strzykawkę w celu odłączenia fiolki (I).
12. Przymocować strzykawkę do zestawu do wkłucia, przykręcając ją zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara. Upewnić się, że krew nie dostaje się do strzykawki (J).
13. Usunąć opaskę uciskową!
14. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
15. Jeśli konieczne jest podanie kolejnej dawki, odłączyć strzykawkę ruchem przeciwnym do kierunku wskazówek zegara. Rozpuścić żadaną ilość produktu powtarzając punkty 2.-9., używając nowej strzykawki i podłączyć ją do zestawu do wkłucia dożylnego.
16. Jeśli kolejna dawka nie jest przewidziana, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia silnie przycisnąć gazik przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty. Zastosować niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku KOGENATE Bayer 2000 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokogu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądaný poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem KOGENATE Bayer prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku KOGENATE Bayer 2000 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu KOGENATE Bayer 2000 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku KOGENATE Bayer 2000 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku KOGENATE Bayer 2000 j.m.

Nie przerywać stosowania KOGENATE Bayer bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:**Bardzo często:**

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodnie obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiemu i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 2000 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KOGENATE Bayer 2000 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (*patrz koniec punktu 2*).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek KOGENATE Bayer 2000 j.m. i co zawiera opakowanie

KOGENATE Bayer dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu KOGENATE Bayer 2000 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

KOGENATE Bayer 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 3000 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 3000 j.m.
3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 3000 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 3000 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 3000 j.m. i w jakim celu się go stosuje

KOGENATE Bayer 3000 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek KOGENATE Bayer jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer 3000 j.m. zawiera fiolkę z urządzeniem do transferu Bio-Set oraz ampułko-strzykawkę z osobnym prętym tłokiem, a także zestaw do wkłucia do żyły (do wstrzyknięcia do żyły), dwa gaziki nasączone alkoholem, dwa suche gaziki i dwa plastry. Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub postać zbryloną. Ampułko-strzykawka zawiera wodę do wstrzykiwań, przeznaczoną do rozpuszczenia zawartości fiołki.

Fiolka z proszkiem zawiera 3000 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 600 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 3000 j.m.

Kiedy nie stosować leku KOGENATE Bayer 3000 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku KOGENATE Bayer 3000 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek KOGENATE Bayer 3000 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku KOGENATE Bayer wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemi) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i KOGENATE Bayer 3000 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek KOGENATE Bayer 3000 j.m. zawiera sól

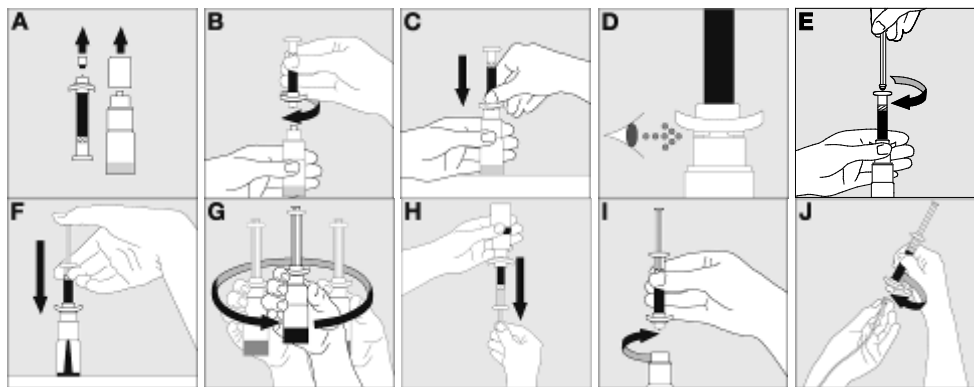
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiolce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 3000 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń, które są dostarczone w opakowaniu z tym lekiem (fiolka z proszkiem z zestawem Bio-Set, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia do żyły). Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. Filtrowania można dokonać stosując się do punktów dotyczących rozpuszczania i (lub) podawania, opisanych poniżej. Do podania zastosować załączony do produktu zestaw do wkłucia do żyły, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli nie można zastosować załączonego zestawu do wkłucia do żyły, należy użyć oddzielnego filtra, kompatybilnego z produktem KOGENATE Bayer. Kompatybilne filtry mają łącznik typu Luer i obudowę z poliakrylu z wbudowanym elementem filtracyjnym z sitem z poliamidu o rozmiarze oczek 5 – 20 mikrometrów.
- Załączonego do produktu zestawu do wkłucia do żyły nie używać do pobierania krwi, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli przed podaniem infuzji musi być pobrana krew, należy użyć zestawu bez filtra, a następnie podać lek KOGENATE Bayer przez filtr do wstrzykiwań. W razie pytań dotyczących produktu KOGENATE Bayeri kompatybilnych oddzielnych filtrów należy zwrócić się do lekarza.
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody. Roztwór musi być przygotowany na czystej i suchej powierzchni.
2. Ogrzać w rękach zamknięte fiolki z proszkiem i strzykawkę z rozpuszczalnikiem aż do momentu, gdy będą tak ciepłe jak ręce. Materiał nie powinien mieć większej temperatury niż temperatura ciała (nie przekraczać 37°C). Zetrzeć z fiolki widoczne ślady wilgoci.
3. Usunąć z fiolki z proszkiem kapturek ochronny poprzez delikatne, powtarzane kilkakrotnie, ruchy okrężne, pociągając jednocześnie ku górze. Usunąć ze strzykawki zatyczkę przytwierdzoną do białej nasadki (A).
4. Delikatnie nakręcić strzykawkę na fiolkę z proszkiem (B).
5. Postawić fiolkę na sztywnej powierzchni przeciwpoślizgowej, trzymając ją stabilnie w jednej ręce. Następnie silnie wcisnąć kciukiem i palcem wskazującym (C) płytkę na końcu strzykawki do chwili osiągnięcia przez płytkę górnej krawędzi zestawu Bio-Set. Oznacza to uaktywnienie systemu (D).
6. Połączyć pręt tłoczka ze strzykawką poprzez wkręcenie go w gumowy tłoczek (E).
7. Wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki zawierającej proszek poprzez powolne wciśnięcie tłoczka (F).
8. Rozpuścić proszek przez delikatne obracanie fiolką. Nie wstrząsać fiolką! Przed użyciem upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych (G).
9. Odwrócić fiolkę/strzykawkę i przemieścić roztwór do strzykawki, odcinając tłoczek powoli i równomiernie (H). Upewnić się, że cała zawartość fiolki została wciągnięta do strzykawki.
10. Założyć opaskę uciskową. Określić miejsce wstrzyknięcia, oczyścić skórę za pomocą gazika nasączonego alkoholem i przygotować miejsce wkłucia zgodnie z zasadami antyseptyki, zgodnie z zaleceniem lekarza. Wkłuć się do żyły i zabezpieczyć zestaw do wkłucia dożylnego plastrem.
11. Odkręcić strzykawkę w celu odłączenia fiolki (I).
12. Przymocować strzykawkę do zestawu do wkłucia, przykręcając ją zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara. Upewnić się, że krew nie dostaje się do strzykawki (J).
13. Usunąć opaskę uciskową!
14. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
15. Jeśli konieczne jest podanie kolejnej dawki, odłączyć strzykawkę ruchem przeciwnym do kierunku wskazówek zegara. Rozpuścić żadaną ilość produktu powtarzając punkty 2.-9., używając nowej strzykawki i podłączyć ją do zestawu do wkłucia dożylnego.
16. Jeśli kolejna dawka nie jest przewidziana, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia silnie przycisnąć gazik przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty. Zastosować niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku KOGENATE Bayer 3000 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokogu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Złuszczka w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądany poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem KOGENATE Bayer prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku KOGENATE Bayer 3000 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu KOGENATE Bayer 3000 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku KOGENATE Bayer 3000 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku KOGENATE Bayer 3000 j.m.

Nie przerywać stosowania KOGENATE Bayer bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:**Bardzo często:**

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodnie obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niewłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysjemu i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 3000 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki i ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KOGENATE Bayer 3000 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (*patrz koniec punktu 2*).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek KOGENATE Bayer 3000 j.m. i co zawiera opakowanie

KOGENATE Bayer dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu KOGENATE Bayer 3000 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

KOGENATE Bayer 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 250 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 250 j.m.
3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 250 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 250 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 250 j.m. i w jakim celu się go stosuje

KOGENATE Bayer 250 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek KOGENATE Bayer jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer 250 j.m. zawiera fiolkę oraz ampułko-strzykawkę z osobnym prętym tłoka, a także łącznik fiolki, zestaw do wstrzyknięcia dożylnego, dwa gaziki nasączone alkoholem, dwa suche gaziki i dwa plastry.

Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub postać zbryloną. Ampułko-strzykawka zawiera wodę do wstrzykiwań, przeznaczoną do rozpuszczenia zawartości fiolki.

Fiolka z proszkiem zawiera 250 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 100 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 250 j.m.

Kiedy nie stosować leku KOGENATE Bayer 250 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku KOGENATE Bayer 250 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek KOGENATE Bayer 250 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku KOGENATE Bayer wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemii) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i KOGENATE Bayer 250 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek KOGENATE Bayer 250 j.m. zawiera sól

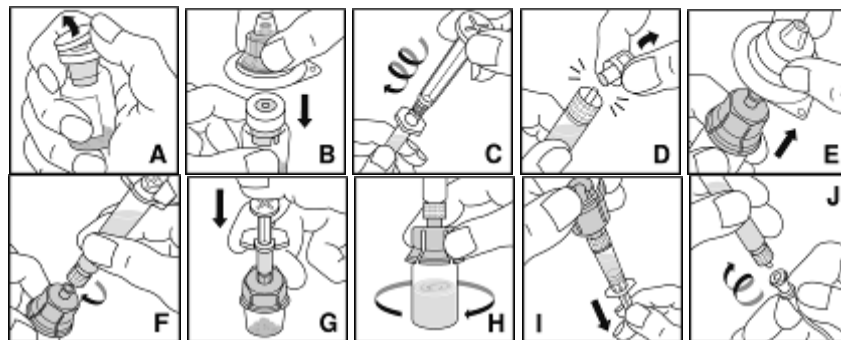
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiolce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 250 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń dostarczonych w opakowaniu z tym lekiem (łącznik fiolki, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia dożylnego). Jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone, nie należy stosować tych urządzeń. Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. **Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika fiolki.**
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody.
2. Ogrzać w rękach zamkniętą fiolkę z proszkiem i strzykawkę do przyjaznej temperatury (nie większej niż 37°C).
3. Usunąć z fiolki kapturek ochronny (A), a następnie oczyścić gumowy korek sterylnym gazikiem (lub użyć spreju antyseptycznego).
4. Postawić fiolkę na twardej, stabilnej powierzchni. Zdjąć papierową osłonkę z plastikowego opakowania łącznika fiolki. Nie wyjmować łącznika z plastikowego opakowania. Trzymając opakowanie łącznika, umieścić go na fiolce i mocno wcisnąć w dół (B). Łącznik zamknie się na kapturku fiolki. Na tym etapie nie usuwać jeszcze opakowania łącznika.
5. Trzymając pionowo strzykawkę z wodą do wstrzykiwań (SWFI), chwycić pręt tłoka w połowie i przytwierdzić do strzykawki poprzez wkręcenie go zgodnie z ruchem wskazówek zegara w korek (C).
6. Trzymając strzykawkę za zbiorniczek, odłamać jej końcówkę (D). Nie dotykać ręką ani żadną inną powierzchnią końcówki strzykawki. Odłożyć strzykawkę na bok do późniejszego użycia.
7. Teraz zdjąć i wyrzucić opakowanie adaptera (E).
8. Połączyć strzykawkę z łącznikiem fiolki, obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara (F).
9. Wstrzyknąć rozpuszczalnik powoli wciskając tłok strzykawki (G).
10. Obracać fiolkę delikatnie, aż cały proszek się rozpuści (H). Nie wstrząsać fiolką! Przed użyciem upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych.
11. Trzymać fiolkę ponad adapterem fiolki i strzykawką (I). Napełnić strzykawkę, odcinając powoli i gładko tłoczek. Upewnić się, że cała zawartość fiolki została naciągnięta do strzykawki.
12. Założyć opaskę uciskową.
13. Określić miejsce wstrzyknięcia i je zdezynfekować.
14. Nakłuć żyłę i unieruchomić zestaw do wkłucia dożylnego plastrem.
15. Trzymając tłok strzykawki nieruchomo, zdjąć strzykawkę z łącznika fiolki (łącznik powinien pozostać połączony z fiolką). Połączyć strzykawkę z zestawem do wkłucia dożylnego i upewnić się, że do strzykawki nie dostaje się krew (J).
16. Zdjąć opaskę uciskową.
17. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
18. Jeśli konieczne jest podanie kolejnej dawki, użyć nowej strzykawki, przygotowując preparat zgodnie z powyższą instrukcją.
19. Jeśli kolejna dawka nie jest konieczna, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty mocno przyciskać gazik. Na koniec założyć niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku KOGENATE Bayer 250 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokogu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądaný poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem KOGENATE Bayer prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku KOGENATE Bayer 250 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu KOGENATE Bayer 250 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku KOGENATE Bayer 250 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku KOGENATE Bayer 250 j.m.

Nie przerywać stosowania KOGENATE Bayer bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:**Bardzo często:**

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodnie obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiemu i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 250 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki i ampulko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KOGENATE Bayer 250 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (*patrz koniec punktu 2*).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek KOGENATE Bayer 250 j.m. i co zawiera opakowanie

KOGENATE Bayer dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu KOGENATE Bayer 250 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

KOGENATE Bayer 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 500 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 500 j.m.
3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 500 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 500 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 500 j.m. i w jakim celu się go stosuje

KOGENATE Bayer 500 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek KOGENATE Bayer jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer 500 j.m. zawiera fiolkę oraz ampułko-strzykawkę z osobnym prętym tłoka, a także łącznik fiolki, zestaw do wstrzyknięcia dożylnego, dwa gaziki nasączone alkoholem, dwa suche gaziki i dwa plastry.

Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub postać zbryloną. Ampułko-strzykawka zawiera wodę do wstrzykiwań, przeznaczoną do rozpuszczenia zawartości fiolki.

Fiolka z proszkiem zawiera 500 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 200 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 500 j.m.

Kiedy nie stosować leku KOGENATE Bayer 500 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku KOGENATE Bayer 500 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek KOGENATE Bayer 500 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku KOGENATE Bayer wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemii) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i KOGENATE Bayer 500 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek KOGENATE Bayer 500 j.m. zawiera sól

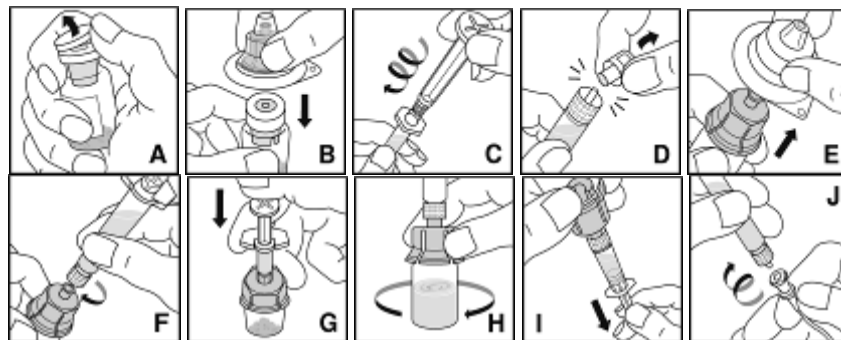
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiolce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 500 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń dostarczonych w opakowaniu z tym lekiem (łącznik fiolki, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia dożylnego). Jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone, nie należy stosować tych urządzeń. Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. **Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika fiolki.**
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody.
2. Ogrzać w rękach zamkniętą fiolkę z proszkiem i strzykawkę do przyjaznej temperatury (nie większej niż 37°C).
3. Usunąć z fiolki kapturek ochronny (A), a następnie oczyścić gumowy korek sterylnym gazikiem (lub użyć spreju antyseptycznego).
4. Postawić fiolkę na twardej, stabilnej powierzchni. Zdjąć papierową osłonkę z plastikowego opakowania łącznika fiolki. Nie wyjmować łącznika z plastikowego opakowania. Trzymając opakowanie łącznika, umieścić go na fiolce i mocno wcisnąć w dół (B). Łącznik zamknie się na kapturku fiolki. Na tym etapie nie usuwać jeszcze opakowania łącznika.
5. Trzymając pionowo strzykawkę z wodą do wstrzykiwań (SWFI), chwycić pręt tłoka w połowie i przytwierdzić do strzykawki poprzez wkręcenie go zgodnie z ruchem wskazówek zegara w korek (C).
6. Trzymając strzykawkę za zbiorniczek, odłamać jej końcówkę (D). Nie dotykać ręką ani żadną inną powierzchnią końcówki strzykawki. Odłożyć strzykawkę na bok do późniejszego użycia.
7. Teraz zdjąć i wyrzucić opakowanie adaptera (E).
8. Połączyć strzykawkę z łącznikiem fiolki, obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara (F).
9. Wstrzyknąć rozpuszczalnik powoli wciskając tłok strzykawki (G).
10. Obracać fiolkę delikatnie, aż cały proszek się rozpuści (H). Nie wstrząsać fiolką! Przed użyciem upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych.
11. Trzymać fiolkę ponad adapterem fiolki i strzykawką (I). Napełnić strzykawkę, odcinając powoli i gładko tłoczek. Upewnić się, że cała zawartość fiolki została naciągnięta do strzykawki.
12. Założyć opaskę uciskową.
13. Określić miejsce wstrzyknięcia i je zdezynfekować.
14. Nakłuć żyłę i unieruchomić zestaw do wkłucia dożylnego plastrem.
15. Trzymając tłok strzykawki nieruchomo, zdjąć strzykawkę z łącznika fiolki (łącznik powinien pozostać połączony z fiolką). Połączyć strzykawkę z zestawem do wkłucia dożylnego i upewnić się, że do strzykawki nie dostaje się krew (J).
16. Zdjąć opaskę uciskową.
17. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
18. Jeśli konieczne jest podanie kolejnej dawki, użyć nowej strzykawki, przygotowując preparat zgodnie z powyższą instrukcją.
19. Jeśli kolejna dawka nie jest konieczna, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty mocno przyciskać gazik. Na koniec założyć niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku KOGENATE Bayer 500 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokogu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Złuszczu w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądany poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem KOGENATE Bayer prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku KOGENATE Bayer 500 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu KOGENATE Bayer 500 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku KOGENATE Bayer 500 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku KOGENATE Bayer 500 j.m.

Nie przerywać stosowania KOGENATE Bayer bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:**Bardzo często:**

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodnie obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiemu i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 500 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki i ampulko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KOGENATE Bayer 500 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (patrz koniec punktu 2).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek KOGENATE Bayer 500 j.m. i co zawiera opakowanie

KOGENATE Bayer dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu KOGENATE Bayer 500 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

KOGENATE Bayer 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 1000 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 1000 j.m.
3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 1000 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 1000 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 1000 j.m. i w jakim celu się go stosuje

KOGENATE Bayer 1000 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek KOGENATE Bayer jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer 1000 j.m. zawiera fiolkę oraz ampułko-strzykawkę z osobnym prętym tłoka, a także łącznik fiolki, zestaw do wstrzyknięcia dożylnego, dwa gaziki nasączone alkoholem, dwa suche gaziki i dwa plastry.

Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub postać zbryloną. Ampułko-strzykawka zawiera wodę do wstrzykiwań, przeznaczoną do rozpuszczenia zawartości fiolki.

Fiolka z proszkiem zawiera 1000 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 400 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 1000 j.m.

Kiedy nie stosować leku KOGENATE Bayer 1000 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku KOGENATE Bayer 1000 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek KOGENATE Bayer 1000 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku KOGENATE Bayer wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemii) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i KOGENATE Bayer 1000 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek KOGENATE Bayer 1000 j.m. zawiera sól

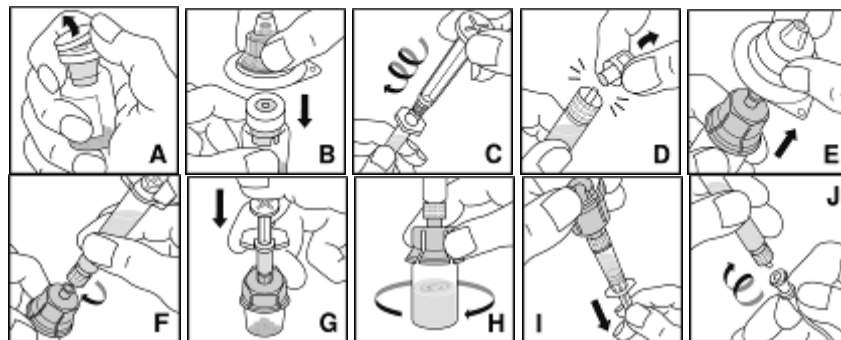
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiołce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 1000 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń dostarczonych w opakowaniu z tym lekiem (łącznik fiolki, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia dożylnego). Jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone, nie należy stosować tych urządzeń. Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. **Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika fiolki.**
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody.
2. Ogrzać w rękach zamkniętą fiolkę z proszkiem i strzykawkę do przyjaznej temperatury (nie większej niż 37°C).
3. Usunąć z fiolki kapturek ochronny (A), a następnie oczyścić gumowy korek sterylnym gazikiem (lub użyć spreju antyseptycznego).
4. Postawić fiolkę na twardej, stabilnej powierzchni. Zdjąć papierową osłonkę z plastikowego opakowania łącznika fiolki. Nie wyjmować łącznika z plastikowego opakowania. Trzymając opakowanie łącznika, umieścić go na fiolce i mocno wcisnąć w dół (B). Łącznik zamknie się na kapturku fiolki. Na tym etapie nie usuwać jeszcze opakowania łącznika.
5. Trzymając pionowo strzykawkę z wodą do wstrzykiwań (SWFI), chwycić pręt tłoka w połowie i przytwierdzić do strzykawki poprzez wkręcenie go zgodnie z ruchem wskazówek zegara w korek (C).
6. Trzymając strzykawkę za zbiorniczek, odłamać jej końcówkę (D). Nie dotykać ręką ani żadną inną powierzchnią końcówki strzykawki. Odłożyć strzykawkę na bok do późniejszego użycia.
7. Teraz zdjąć i wyrzucić opakowanie adaptera (E).
8. Połączyć strzykawkę z łącznikiem fiolki, obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara (F).
9. Wstrzyknąć rozpuszczalnik powoli wciskając tłok strzykawki (G).
10. Obracać fiolkę delikatnie, aż cały proszek się rozpuści (H). Nie wstrząsać fiolką! Przed użyciem upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych.
11. Trzymać fiolkę ponad adapterem fiolki i strzykawką (I). Napełnić strzykawkę, odcinając powoli i gładko tłoczek. Upewnić się, że cała zawartość fiolki została naciągnięta do strzykawki.
12. Założyć opaskę uciskową.
13. Określić miejsce wstrzyknięcia i je zdezynfekować.
14. Nakłuć żyłę i unieruchomić zestaw do wkłucia dożylnego plastrem.
15. Trzymając tłok strzykawki nieruchomo, zdjąć strzykawkę z łącznika fiolki (łącznik powinien pozostać połączony z fiolką). Połączyć strzykawkę z zestawem do wkłucia dożylnego i upewnić się, że do strzykawki nie dostaje się krew (J).
16. Zdjąć opaskę uciskową.
17. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
18. Jeśli konieczne jest podanie kolejnej dawki, użyć nowej strzykawki, przygotowując preparat zgodnie z powyższą instrukcją.
19. Jeśli kolejna dawka nie jest konieczna, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty mocno przyciskać gazik. Na koniec założyć niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku KOGENATE Bayer 1000 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokogu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądaný poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem KOGENATE Bayer prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku KOGENATE Bayer 1000 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu KOGENATE Bayer 1000 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku KOGENATE Bayer 1000 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku KOGENATE Bayer 1000 j.m.

Nie przerywać stosowania KOGENATE Bayer bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:**Bardzo często:**

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodnie obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiemu i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 1000 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki i ampulko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KOGENATE Bayer 1000 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (*patrz koniec punktu 2*).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek KOGENATE Bayer 1000 j.m. i co zawiera opakowanie

KOGENATE Bayer dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu KOGENATE Bayer 1000 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Simi: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

KOGENATE Bayer 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 2000 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 2000 j.m.
3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 2000 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 2000 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 2000 j.m. i w jakim celu się go stosuje

KOGENATE Bayer 2000 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek KOGENATE Bayer jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer 2000 j.m. zawiera fiolkę oraz ampulko-strzykawkę z osobnym prętym tłoka, a także łącznik fiolki, zestaw do wstrzyknięcia dożylnego, dwa gaziki nasączone alkoholem, dwa suche gaziki i dwa plastry.

Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub postać zbryloną. Ampulko-strzykawka zawiera wodę do wstrzykiwań, przeznaczoną do rozpuszczenia zawartości fiolki.

Fiolka z proszkiem zawiera 2000 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 400 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 2000 j.m.

Kiedy nie stosować leku KOGENATE Bayer 2000 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku KOGENATE Bayer 2000 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek KOGENATE Bayer 2000 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku KOGENATE Bayer wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemii) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i KOGENATE Bayer 2000 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek KOGENATE Bayer 2000 j.m. zawiera sód

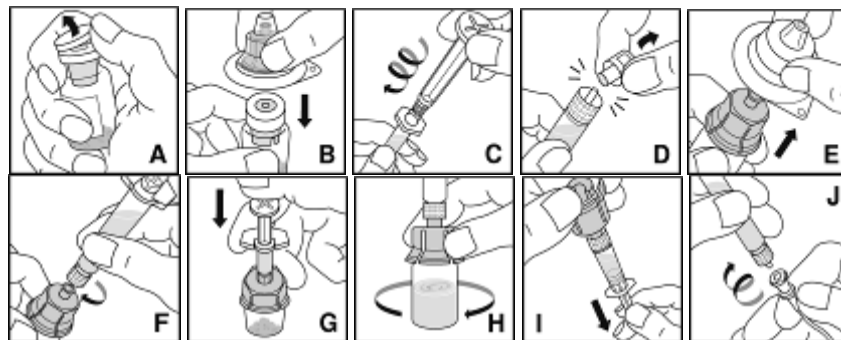
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiolce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 2000 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń dostarczonych w opakowaniu z tym lekiem (łącznik fiolki, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia dożylnego). Jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone, nie należy stosować tych urządzeń. Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. **Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika fiolki.**
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody.
2. Ogrzać w rękach zamkniętą fiolkę z proszkiem i strzykawkę do przyjaznej temperatury (nie większej niż 37°C).
3. Usunąć z fiolki kapturek ochronny (A), a następnie oczyścić gumowy korek sterylnym gazikiem (lub użyć spreju antyseptycznego).
4. Postawić fiolkę na twardej, stabilnej powierzchni. Zdjąć papierową osłonkę z plastikowego opakowania łącznika fiolki. Nie wyjmować łącznika z plastikowego opakowania. Trzymając opakowanie łącznika, umieścić go na fiolce i mocno wcisnąć w dół (B). Łącznik zamknie się na kapturku fiolki. Na tym etapie nie usuwać jeszcze opakowania łącznika.
5. Trzymając pionowo strzykawkę z wodą do wstrzykiwań (SWFI), chwycić pręt tłoka w połowie i przytwierdzić do strzykawki poprzez wkręcenie go zgodnie z ruchem wskazówek zegara w korek (C).
6. Trzymając strzykawkę za zbiorniczek, odłamać jej końcówkę (D). Nie dotykać ręką ani żadną inną powierzchnią końcówki strzykawki. Odłożyć strzykawkę na bok do późniejszego użycia.
7. Teraz zdjąć i wyrzucić opakowanie adaptera (E).
8. Połączyć strzykawkę z łącznikiem fiolki, obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara (F).
9. Wstrzyknąć rozpuszczalnik powoli wciskając tłok strzykawki (G).
10. Obracać fiolkę delikatnie, aż cały proszek się rozpuści (H). Nie wstrząsać fiolką! Przed użyciem upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych.
11. Trzymać fiolkę ponad adapterem fiolki i strzykawką (I). Napełnić strzykawkę, odcinając powoli i gładko tłoczek. Upewnić się, że cała zawartość fiolki została naciągnięta do strzykawki.
12. Założyć opaskę uciskową.
13. Określić miejsce wstrzyknięcia i je zdezynfekować.
14. Nakłuć żyłę i unieruchomić zestaw do wkłucia dożylnego plastrem.
15. Trzymając tłok strzykawki nieruchomo, zdjąć strzykawkę z łącznika fiolki (łącznik powinien pozostać połączony z fiolką). Połączyć strzykawkę z zestawem do wkłucia dożylnego i upewnić się, że do strzykawki nie dostaje się krew (J).
16. Zdjąć opaskę uciskową.
17. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
18. Jeśli konieczne jest podanie kolejnej dawki, użyć nowej strzykawki, przygotowując preparat zgodnie z powyższą instrukcją.
19. Jeśli kolejna dawka nie jest konieczna, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty mocno przyciskać gazik. Na koniec założyć niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku KOGENATE Bayer 2000 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokogu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądaný poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem KOGENATE Bayer prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku KOGENATE Bayer 2000 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu KOGENATE Bayer 2000 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku KOGENATE Bayer 2000 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku KOGENATE Bayer 2000 j.m.

Nie przerywać stosowania KOGENATE Bayer bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:**Bardzo często:**

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodnie obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysjemu i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 2000 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki i ampulko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KOGENATE Bayer 2000 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (*patrz koniec punktu 2*).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek KOGENATE Bayer 2000 j.m. i co zawiera opakowanie

KOGENATE Bayer dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu KOGENATE Bayer 2000 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

KOGENATE Bayer 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 3000 j.m. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 3000 j.m.
3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 3000 j.m.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 3000 j.m.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer 3000 j.m. i w jakim celu się go stosuje

KOGENATE Bayer 3000 j.m. zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek KOGENATE Bayer jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer 3000 j.m. zawiera fiolkę oraz ampulko-strzykawkę z osobnym prętym tłoka, a także łącznik fiolki, zestaw do wstrzyknięcia dożylnego, dwa gaziki nasączone alkoholem, dwa suche gaziki i dwa plastry.

Fiolka zawiera suchy, biały do lekko żółtego proszek lub postać zbryloną. Ampulko-strzykawka zawiera wodę do wstrzykiwań, przeznaczoną do rozpuszczenia zawartości fiolki.

Fiolka z proszkiem zawiera 3000 j.m. (jednostek międzynarodowych) oktokogu alfa. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań każda fiolka zawiera 600 j.m./ml oktokogu alfa.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer 3000 j.m.

Kiedy nie stosować leku KOGENATE Bayer 3000 j.m.

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku KOGENATE Bayer 3000 j.m. należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek KOGENATE Bayer 3000 j.m.

- Jeśli u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiednie stężenie czynnika VIII.
- Jeśli po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyczyną może być pojawienie się inhibitorów czynnika VIII, które mogą zostać wykryte po przeprowadzeniu badań zleconych przez lekarza. Inhibitory czynnika VIII są przeciwciałami we krwi, które hamują działanie podawanego czynnika VIII i zmniejszają jego skuteczność w zapobieganiu i kontrolowaniu krwawień.
- Jeżeli już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca, należy poinformować lekarza lub farmaceutę.
- Jeśli do podania leku KOGENATE Bayer wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemii) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Inne leki i KOGENATE Bayer 3000 j.m.

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek KOGENATE Bayer 3000 j.m. zawiera sól

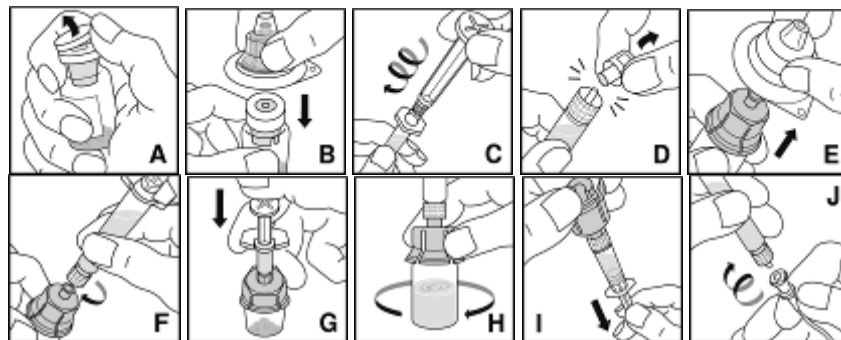
Lek zawiera mniej niż 23 mg sodu w fiolce, to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer 3000 j.m.

- Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.
- W czasie rozpuszczania i podawania konieczne jest zachowanie warunków aseptyki (środowisko wolne od bakterii i zanieczyszczeń). W celu przygotowania roztworu i podawania należy używać tylko urządzeń dostarczonych w opakowaniu z tym lekiem (łącznik fiolki, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia dożylnego). Jeżeli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone, nie należy stosować tych urządzeń. Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.
- Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. **Filtrowania dokonuje się przy użyciu łącznika fiolki.**
- Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

Rozpuszczanie i podawanie



1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody.
2. Ogrzać w rękach zamkniętą fiolkę z proszkiem i strzykawkę do przyjaznej temperatury (nie większej niż 37°C).
3. Usunąć z fiolki kapturek ochronny (A), a następnie oczyścić gumowy korek sterylnym gazikiem (lub użyć spreju antyseptycznego).
4. Postawić fiolkę na twardej, stabilnej powierzchni. Zdjąć papierową osłonkę z plastikowego opakowania łącznika fiolki. Nie wyjmować łącznika z plastikowego opakowania. Trzymając opakowanie łącznika, umieścić go na fiolce i mocno wcisnąć w dół (B). Łącznik zamknie się na kapturku fiolki. Na tym etapie nie usuwać jeszcze opakowania łącznika.
5. Trzymając pionowo strzykawkę z wodą do wstrzykiwań (SWFI), chwycić pręt tłoka w połowie i przytwierdzić do strzykawki poprzez wkręcenie go zgodnie z ruchem wskazówek zegara w korek (C).
6. Trzymając strzykawkę za zbiorniczek, odłamać jej końcówkę (D). Nie dotykać ręką ani żadną inną powierzchnią końcówki strzykawki. Odłożyć strzykawkę na bok do późniejszego użycia.
7. Teraz zdjąć i wyrzucić opakowanie adaptera (E).
8. Połączyć strzykawkę z łącznikiem fiolki, obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara (F).
9. Wstrzyknąć rozpuszczalnik powoli wciskając tłok strzykawki (G).
10. Obracać fiolkę delikatnie, aż cały proszek się rozpuści (H). Nie wstrząsać fiolką! Przed użyciem upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych.
11. Trzymać fiolkę ponad adapterem fiolki i strzykawką (I). Napełnić strzykawkę, odcinając powoli i gładko tłoczek. Upewnić się, że cała zawartość fiolki została naciągnięta do strzykawki.
12. Założyć opaskę uciskową.
13. Określić miejsce wstrzyknięcia i je zdezynfekować.
14. Nakłuć żyłę i unieruchomić zestaw do wkłucia dożylnego plastrem.
15. Trzymając tłok strzykawki nieruchomo, zdjąć strzykawkę z łącznika fiolki (łącznik powinien pozostać połączony z fiolką). Połączyć strzykawkę z zestawem do wkłucia dożylnego i upewnić się, że do strzykawki nie dostaje się krew (J).
16. Zdjąć opaskę uciskową.
17. Podawać roztwór dożylnie przez kilka minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać maksymalnej szybkości wstrzykiwania 2 ml/min.
18. Jeśli konieczne jest podanie kolejnej dawki, użyć nowej strzykawki, przygotowując preparat zgodnie z powyższą instrukcją.
19. Jeśli kolejna dawka nie jest konieczna, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty mocno przyciskać gazik. Na koniec założyć niewielki opatrunek uciskowy na ranę.

Leczenie krwawienia

Ilość leku KOGENATE Bayer 3000 j.m. i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak masa ciała, stopień ciężkości hemofilii, miejsce krwawienia i jego nasilenie, występowanie inhibitorów i miana inhibitora oraz żądanego poziomu czynnika VIII.

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz.

Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. W pewnych okolicznościach pacjenci mogą wymagać podania dawki większej niż wyliczona, zwłaszcza jako dawki początkowej.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokogu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądaný poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Szybkość podawania

Lek ten należy podawać dożylnie w ciągu kilku minut. Szybkość podawania powinna być określona na podstawie stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość infuzji: 2 ml/min.).

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.

Leczenie substytucyjne preparatem KOGENATE Bayer prowadzone jest zwykle do końca życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku KOGENATE Bayer 3000 j.m.

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu KOGENATE Bayer 3000 j.m. należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku KOGENATE Bayer 3000 j.m.

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku KOGENATE Bayer 3000 j.m.

Nie przerywać stosowania KOGENATE Bayer bez konsultacji z lekarzem.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer, odnotować nazwę i numer serii produktu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Ogólna lista możliwych działań niepożądanych:**Bardzo często:**

mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej nieleczonych pacjentów

Często:

dotyczyć do 1 na 10 użytkowników

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Niezbyt często:

mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników

- wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) u wcześniej leczonych pacjentów

Rzadko:

mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zaburzenia smaku

Wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodnie obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Przeciwciała (inhibitory)

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów) jest znanym powikłaniem leczenia pacjentów z hemofilią A. Lekarz może zlecić wykonanie testów w celu kontroli rozwoju inhibitorów.

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysjemu i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer 3000 j.m.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolki i ampulko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiolce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KOGENATE Bayer 3000 j.m.

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80 i sacharoza (*patrz koniec punktu 2*).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań, jałowa.

Jak wygląda lek KOGENATE Bayer 3000 j.m. i co zawiera opakowanie

KOGENATE Bayer dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu KOGENATE Bayer 3000 j.m.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. + 359 (0)2 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>