

KOGENATE Bayer



Bayer

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE

Avregistreringsdatum: 2022-12-30 (Tillhandahålls ej) (torrt vitt till gulaktigt pulver eller en pulverkaka respektive klar färglös lösning)

Rekombinant koagulationsfaktor VIII

Aktiv substans:

Oktokog alfa

ATC-kod:

B02BD02

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

KOGENATE Bayer pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE och 3000 IE

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 11/2017

Indikationer

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

Denna beredning innehåller inte von Willebrand-faktor och är därför inte indicerad vid von Willebrands sjukdom.

Denna produkt är avsedd för vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Kända allergiska reaktioner mot mus- eller hamsterprotein.

Dosering

Behandlingen bör ske i samråd med läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Mängden faktor VIII som administreras anges i Internationella Enheter (IE), vilka relateras till en aktuell WHO-standard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma anges antingen som ett procentvärde (relaterat till normal human plasma) eller i Internationella Enheter (relaterat till en Internationell Standard för faktor VIII i plasma). En Internationell Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet motsvarar faktor VIII-innehållet i en ml normal human plasma.

Behandling vid behov

Dosberäkningar för faktor VIII grundas på erfarenheten att en Internationell Enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvikt höjer faktor VIII-aktiviteten i plasma med 1,5 % till 2,5 % av normal aktivitet. Följande formel kan användas för att beräkna lämplig dos:

- I. $\text{Lämplig IE} = \text{kroppsvikt (kg)} \times \text{önskad faktor VIII-stegring (\% av normal)} \times 0,5$
- II. $\text{Förväntad faktor VIII-stegring (\% av normal)} = \frac{2 \times \text{administrerad mängd IE}}{\text{kroppsvikt (kg)}}$

Dosen, frekvensen och behandlingstiden måste vara individuell med hänsyn till patientens behov (vikt, svårighetsgraden av den hemostatiska funktionsstörningen, blödningsstället och omfattningen av blödningen, förekomsten av inhibitorer och den faktor VIII-nivå som önskas).

Följande tabell ger en ledning beträffande miniminivåer av faktor VIII i blodet. Vid de typer av blödningar som omnämns i tabellen, bör faktor VIII-aktiviteten inte gå under den givna nivån (i % av normal) för motsvarande period.

Tabell 1: Guide för dosering vid blödning eller kirurgi

Grad av blödning/ Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå(%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ Behandlingstid (dagar)
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20 - 40	Upprepa var 12 - 24 timme. Minst en dag, tills blödningsepisoden (påvisad av smärta) upphört eller läkning uppnåts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30 - 60	Upprepa var 12 - 24 timme under 3 - 4 dagar eller längre, tills smärtlindring och fri rörlighet har uppnåts.
Livshotande blödningar (såsom int rakraniell blödning, halsblödning, allvarlig abdominell blödning)	60 - 100	Upprepa var 8 - 24 timme tills det kritiska tillståndet har upphört.
Kirurgiska ingrepp		
<i>Mindre</i> inklusive utdragning av tänder	30 - 60	Var 24 timme under minst 1 dag, tills läkning uppnåts.
<i>Större</i>	80 - 100 (pre- och postoperativt)	a) Med hjälp av bolusinfusioner:

Grad av blödning/ Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå(%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ Behandlingstid (dagar)
		Upprepa infusionen var 8- 24 timme tills adekvat sårläkning uppnåtts, fortsätt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor VIII-aktiviteten mellan 30-60% (IE/dl). b) Med hjälp av kontinuerlig infusion: Höj faktor VIII-aktiviteten innan operation med en initial bolusinfusion och följ omedelbart upp med kontinuerlig infusion (IE/kg/timme) och justera efter patientens dagliga clearance och önskvärda faktor VIII-nivåer under åtminstone 7 dagar.

Mängden som ska administreras och frekvensen av administrering ska alltid anpassas till den kliniska effekten i det individuella fallet. Vid speciella tillfällen kan större mängder än de kalkylerade behövas, särskilt när man ger initialdoser.

Under pågående behandling rekommenderas bestämningar av faktor VIII-nivåer med lämpliga intervall för att vägleda justeringar avseende mängd och intervall för doseringen. Noggrann kontroll av substitutionsbehandlingen med koagulationsanalys (av faktor VIII-aktivitet i plasma) är nödvändig framför allt vid större kirurgiska ingrepp. Patienter kan svara individuellt olika på behandling med faktor VIII, med varierande halveringstider och återhämtning.

Kontinuerlig infusion

För beräkning av den initiala infusionshastigheten, kan clearance uppskattas med hjälp av en preoperativ bestämning av individuellt utbyte, eller genom att starta med en dosering som bygger på uppskattat genomsnittligt clearance i populationskinetiska studier (3,0-3,5 ml/timme/kg) och därefter justera.

Infusionshastighet (i IE/kg/timme) = clearance (i ml/timme/kg) × önskad faktor VIII-nivå (i IE/ml). Vid kontinuerlig infusion, klinisk och *in vitro* har stabilitet demonstrerats genom att använda flyttbara pumpar med en PVC-behållare. KOGENATE Bayer innehåller låga nivåer av hjälpämnet polysorbat 80, vilket ökar hastigheten av di-(2-etylhexyl)ftalat (DEHP) extraktion från polyvinylklorid (PVC) material. Detta bör tas i beaktande vid administrering av kontinuerlig infusion.

Profylax

För långtidsprofylax mot blödning hos patienter med svår hemofili typ A är normal dos 20 till 40 IE KOGENATE Bayer per kg kroppsvikt som ges med 2 till 3 dagars intervall. I vissa fall, speciellt hos yngre patienter, kan kortare dosintervall eller högre doseringar bli nödvändiga.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för KOGENATE Bayer för barn i alla åldrar har fastställts. Data har erhållits från kliniska studier med 61 barn under 6 års ålder och från icke-interventionsstudier med barn i alla åldrar.

Patienter med inhibitorer

Patienter bör övervakas med avseende på utveckling av faktor VIII -inhibitorer. Om förväntade nivåer av faktor VIII-aktivitet i plasma ej uppnås, eller om blödning inte kan kontrolleras med lämplig dos, bör ett test genomföras för att fastställa huruvida faktor VIII-inhibitorer är närvarande. Om inhibitorkoncentrationen är lägre än 10 Bethesda-enheter (BU) per ml kan tillförsel av ytterligare rekombinant koagulationsfaktor VIII neutralisera inhibitorn och medge fortsatt kliniskt effektiv behandling med KOGENATE Bayer. Förekomst av inhibitor medför dock ett varierande dosbehov och dosen måste anpassas efter det kliniska svaret och kontroll av faktor VIII-nivåer i plasma. Hos patienter med inhibitorkoncentration över 10 BU eller med ett påtagligt minnessvar måste behandling med (aktiverat) protrombinkomplex-koncentrat eller rekombinant aktiverad

faktor VII (rFVIIa)-preparat övervägas.

Dessa behandlingar ska beslutas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hemofili.

Administreringssätt

Intravenös användning.

KOGENATE Bayer ska injiceras intravenöst i 2 till 5 minuter.

Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till patientens tillstånd (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).

Kontinuerlig infusion

KOGENATE Bayer kan infunderas via kontinuerlig infusion.

Infusionshastigheten ska beräknas baserat på clearance och den önskade FVIII-nivån.

Exempel: för en patient som väger 75 kg och som har ett clearance på 3 ml/timme/kg ska den initiala infusionshastigheten vara 3 IE/timme/kg för att uppnå en faktorVIII-nivå på 100 %. För att beräkna ml/timme ska infusionshastigheten i IE/timme/kg multipliceras med kg kroppsvikt/koncentrationen av lösningen (IE/ml).

Tabell 2: Exempel för beräkning av infusionshastighet för kontinuerlig infusion efter initial bolusinjektion

	Önskad FVIII plasmanivå	Infusions- hastighet IE/timme/kg	Infusionshastighet för 75 kg patient ml/timme		
Clearance: 3 ml/timme/kg			Koncentration av rFVIII-lösning		
			100 IE/ml	200 IE/ml	400 IE/ml
	100% (1 IE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 IE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 IE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Högre infusionshastigheter kan krävas vid tillstånd med accelererat clearance vid större blödningar eller omfattande vävnadsskada vid kirurgiskt ingrepp.

Efter de inledande 24 timmarna av kontinuerlig infusion ska clearance omräknas varje dag med hjälp av den uppmätta FVIII-nivån och infusionshastigheten med hjälp av följande ekvation:

Clearance = infusionshastighet/befintlig FVIII-nivå.

Vid kontinuerlig infusion bör infusionspåsen bytas var 24:e timme.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Anvisningar för destruktion och övrig hantering samt i bipacksedeln.

Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Allergiska reaktioner t.ex överkänslighetsreaktioner kan förekomma med KOGENATE Bayer. Produkten innehåller spår av mus- och hamsterproteiner samt andra humana proteiner utöver faktor VIII (se avsnitt Farmakodynamik).

Om symtom på överkänslighet uppträder, ska patienten uppmanas att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta sin läkare.

Patienten bör informeras om de tidiga tecknen på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, illamående, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi. Vid chocktillstånd ska gällande medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobuliner riktade mot den prokoagulerande effekten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den modifierade metoden. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII, där risken är störst inom de 20 första exponeringsdagarna. I sällsynta fall kan inhibitorer utvecklas efter mer än 100 exponeringsdagar.

Fall av återkommande inhibitorer (låg titer) har observerats efter byte från en faktor VIII produkt till en annan hos tidigare

behandlade patienter med mer än 100 exponeringsdagar och med inhibitorutveckling i anamnesen. Därför rekommenderas att alla patienter noga övervakas med avseende på förekomst av inhibitorer när man byter till en annan produkt.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där låg titer, som förekommer övergående eller är konsekvent låg, utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

I allmänhet bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant med avseende på utveckling av inhibitorer genom lämpliga kliniska observationer och laborietester. Om förväntade faktor VIII-nivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningar inte kontrolleras trots adekvat dos, bör test för faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga halter av inhibitorer är faktor VIII-behandlingen eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör därför övervägas. Behandling av sådana patienter ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Kontinuerlig infusion

I en klinisk studie gällande användandet av kontinuerlig infusion vid operation användes heparin för att förebygga tromboflebit vid infusionsstället som vid andra intravenösa långtidsinfusioner.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Kardiovaskulära händelser

Hemofilipatienter med kardiovaskulära riskfaktorer eller sjukdom kan löpa samma risk att utveckla kardiovaskulära händelser som patienter utan hemofili när koagulationen har normaliserats av behandling med FVIII.

Stegring av FVIII-nivåer efter administrering kan ge, i synnerhet hos patienter med kardiovaskulära sjukdomar, minst samma risk för kärlförslutning eller hjärtinfarkt som för patienter utan hemofili. Därför ska patienter undersökas och kontrolleras för kardiovaskulära riskfaktorer.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en enhet för central venaccess (CVAD) krävs, ska risken för CVAD-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället beaktas.

Dokumentation

Det rekommenderas starkt att produktnamnet och tillverkningssatsnummeret registreras varje gång KOGENATE Bayer ges till en patient. Detta för att upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets tillverkningssatsnummer.

Pediatrik population

Listade varningar och försiktighetsåtgärder gäller både vuxna och barn.

Interaktioner

Interaktioner mellan KOGENATE Bayer och andra läkemedel har inte rapporterats.

Graviditet

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med KOGENATE Bayer

Då hemofili typ A är ytterst sällsynt hos kvinnor, finns det ingen tillgänglig erfarenhet från användning av KOGENATE Bayer under graviditet och amning. Därför ska KOGENATE Bayer användas under graviditet och amning endast om klar indikation föreligger.

Amning

Då hemofili typ A är ytterst sällsynt hos kvinnor, finns det ingen tillgänglig erfarenhet från användning av KOGENATE Bayer under amning. Därför ska KOGENATE Bayer användas under amning endast om klar indikation föreligger.

Fertilitet

Data avseende fertilitet saknas.

Trafik

KOGENATE Bayer har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet och allergiska reaktioner (som kan inbegripa angioödem, sveda och brännande känsla vid infusionsstället, frossbrytningar, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, täthet i bröstet, stickningar, kränkning och väsande andning) har observerats i samband med rekombinanta faktor VIII-produkter och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock). I synnerhet förekommer hud-relaterade reaktioner mer vanligt medans utveckling till allvarlig anafylaxi (inklusive chock) anses vara sällsynt.

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive KOGENATE Bayer. Om sådana inhibitorer utvecklas visar sig detta som ett tillstånd med otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialistcenter för hemofili.

Biverkningar listade i tabellform

Nedanstående tabell använder MeDRA:s klassificering av organsystem (SOC och föredragen term).

Frekvenser har utvärderats enligt följande konvention: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Frekvens av biverkningar

MedDRA standard System-/or ganklass	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta/i ngen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande FVIII-antikroppar (PUP)*		Inhiberande FVIII-antikroppar (PTP)*		
Allmänna symtom och/eller symtom vid		Reaktion vid infusionsstället		Infusionsrelaterad feberreaktion (pyrexia)	

MedDRA standard System-/or ganklass	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta/i ngen känd frekvens
administre ringsställe t					
Immunsys temet		Hudrelater ade överkänsl ighetsreakt ioner (prur itus, urtika ria och hudutslag)		Systemisk a överkänsl ighetsreakt ioner (inkl. anafylaktis k reaktion, illamåend e, onormalt b lodtryck, yrsel)	
Centrala och perifer a nervsysste met					Dysgeusi

*Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = previously treated patients = patienter som har behandlats tidigare, PUP = previously untreated patients = patienter som inte har behandlats tidigare.

Pediatrisk population

Med undantag av inhibitorutveckling förväntas biverkningars frekvens, typ och allvarlighetsgrad vara desamma hos barn som i övriga populationsgrupper.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Faktor VIII/von Willebrand-faktor (vWF) komplexet består av två molekyler (faktor VIII och vWF) med skilda fysiologiska funktioner. När faktor VIII infunderas i en patient med hemofili binds denna till vWF i patientens cirkulation. Aktiverad faktor VIII fungerar som co-faktor för aktiverad faktor IX, vilket accelererar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur förändrar fibrinogen till

fibrin och ett koagel kan bildas.

Hemofili typ A är en könsbunden ärftlig störning av blodkoagulationen beroende på sänkta nivåer av faktor VIII:C och leder till rikliga blödningar i leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av olycksfall eller kirurgiska ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av faktor VIII, vilket möjliggör en temporär korrigerings av faktorbristen och korrigerings av blödningstendensen.

Farmakodynamisk effekt

Bestämning av aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) är en konventionell *in vitro* metod för att fastställa biologisk aktivitet för faktor VIII. APTT är förlängd hos alla hemofilipatienter. Den normalisering av APTT som ses efter administrering av KOGENATE Bayer är jämförbar till nivå och duration med vad som uppnås med plasmaderiverad faktor VIII.

Kontinuerlig infusion

I en klinisk studie genomförd på vuxna hemofili A-patienter, vilka har genomgått en större operation, har det visats att KOGENATE Bayer kan användas för kontinuerlig infusion (före, under och efter operation). I denna studie användes heparin för att förebygga tromboflebit vid infusionsstället som vid andra intravenösa långtidsinfusioner.

Överkänslighet

I genomförda kliniska studier har ingen patient utvecklat kliniskt relevanta antikroppstitrar mot de spårmängder av mus- och hamsterprotein som ingår i beredningen (pga tillverkningsprocessen). Emellertid, finns det möjlig risk för allergiska reaktioner mot något innehållsämne, inkluderande

spårmängder av mus- och hamsterprotein i preparatet hos speciellt predisponerade patienter (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Immunologisk toleransinduktion (ITI)

Data om immunologisk toleransinduktion har samlats in från patienter med hemofili A som hade utvecklat FVIII-inhibitorer. En retrospektiv granskning utfördes på 40 patienter, och 39 patienter inkluderades i en prospektiv prövarinitierad klinisk studie. Data visar att KOGENATE Bayer har använts för att inducera immunologisk tolerans. Hos patienter där immunologisk tolerans uppnåtts kunde blödningarna på nytt förhindras eller kontrolleras med KOGENATE Bayer, och patienten kunde fortsätta med profylaktisk behandling som underhållsbehandling.

Farmakokinetik

Absorption

Analys av alla dokumenterade "recoveries" *in vivo* hos tidigare behandlade patienter visade en medelökning på 2 % per IE/kg kroppsvikt för KOGENATE Bayer. Detta resultat är jämförbart med de värden som rapporterats för faktor VIII deriverad ur human plasma.

Distribution och eliminering

Efter administrering av KOGENATE Bayer minskar maximala faktor VIII-aktiviten biexponentiellt med en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 15 timmar. Detta är jämförbart med resultaten för plasmaderiverad faktor VIII som har en genomsnittlig terminal halveringstid på ca 13 timmar. Ytterligare farmakokinetiska parametrar för KOGENATE Bayer vid bolusinjektion är: mean residence time [MRT (0-48)] på ca 22 timmar och clearance på ca

160 ml/tim. Mean baseline clearance uppmättes till 188 ml/timme vilket motsvarar 3,0 ml/timme/kg (intervall 1,6-4,6 ml/timme/kg) för 14 vuxna patienter vilka genomgick större operationer.

Prekliniska uppgifter

Även doser som är flera gånger högre än den rekommenderade kliniska dosen (relaterad till kroppsvikt) har inte kunnat påvisa några akuta eller subakuta toxiska effekter för KOGENATE Bayer som givits till försöksdjur (mus, råtta, kanin och hund).

Specifika multipeldosstudier avseende reproduktionstoxicitet, kronisk toxicitet och carcinogenicitet har inte genomförts med oktokog alfa på grund av de immunsvaret mot heterologa proteiner som ses hos alla icke-humana däggdjur.

Studier avseende den mutagena potentialen för KOGENATE Bayer har ej genomförts, då någon mutagen potential *in vitro* eller *in vivo* inte har kunnat påvisas för föregångaren till KOGENATE Bayer.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 250/500/1000/2000/3000 IE human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).

Human koagulationsfaktor VIII framställs med rekombinant DNA-teknik (DNA) i babyhamsternjurceller, i vilka genen för human faktor VIII introducerats.

- En ml KOGENATE Bayer 250 IE innehåller ungefär 100 IE (250 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.

- En ml KOGENATE Bayer 500 IE innehåller ungefär 200 IE (500 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.
- En ml KOGENATE Bayer 1000 IE innehåller ungefär 400 IE (1000 IE/2,5 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.
- En ml KOGENATE Bayer 2000 IE innehåller ungefär 400 IE (2000 IE/5 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.
- En ml KOGENATE Bayer 3000 IE innehåller ungefär 600 IE (3000 IE/5 ml) av human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa) efter rekonstituering.

Styrkan (IE) beräknas genom ett enstegs koagulationstest mot FDA Mega standard vilken har kalibrerats mot WHO standard i Internationella Enheter (IE).

Den specifika aktiviteten hos KOGENATE Bayer är ca 4000 IE/mg protein.

Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Glycin, natriumklorid, kalciumklorid, histidin, polysorbat 80, sackaros

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Anvisningar för destruktion och övrig hantering.

Använd endast medföljande komponenter (injektionsflaska innehållande pulver med Bio-Set-system, förfylld spruta innehållande vätska och ett injektionsset) för beredning och injektion eftersom behandlingssvikt kan inträffa på grund av att human rekombinant koagulationsfaktor adhererar till insidan på viss infusionsutrustning.

Miljöpåverkan

Octocog alfa

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Octocog alfa (recombinant factor VIII) is a glucoprotein exhibiting anti-haemophilic activity. It has the identical structure of the human factor VIII.

The use of proteins has been considered to result in insignificant environmental risk.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

30 månader.

Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart efter rekonstituering. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden under och före användning.

In vitro-studier har dock visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar efter spädning vid 30°C i PVC-påse för kontinuerlig infusion. I *in vivo*-studier har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning visats i 3 timmar för färdigblandad lösning.

Kylförvara inte efter rekonstituering.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Under den totala hållbarhetstiden på 30 månader kan den förpackade produkten förvaras i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en begränsad period på 12 månader. I sådana fall går produkten ut i slutet av 12-månadersperioden eller vid det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, beroende på vilket som inträffar först. Det nya utgångsdatumet måste noteras på ytterkartongen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt Hållbarhet.

Särskilda anvisningar för destruktion

KOGENATE Bayer är försedd med bipacksedel som innehåller detaljerade instruktioner för färdigställande och administrering.

Det rekonstituerade läkemedlet är en klar och färglös lösning.

KOGENATE Bayer pulver ska endast beredas med den medföljande spädningsvätskan (2,5 ml (för 250 IE, 500 IE och 1000 IE) eller 5 ml (för 2000 IE och 3000 IE) vatten för injektionsvätskor) i den förfyllda sprutan och med det integrerade överföringssystemet (Bio-Set-system).

Vid användning för infusion måste läkemedlet beredas under aseptiska förhållanden. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den komponenten inte användas.

Snurra injektionsflaskan försiktigt tills allt pulver är upplöst. Efter beredning är lösningen klar. Parenterala läkemedel ska före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Använd inte KOGENATE Bayer om lösningen innehåller partiklar eller är grumlig.

Efter beredning, dra upp lösningen i sprutan. KOGENATE Bayer ska beredas och administreras med de komponenter som medföljer i förpackningen.

Den färdigberedda produkten måste filtreras före administrering så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas. Lösningen filtreras när de berednings- och/eller administreringssteg som beskrivs i

bipacksedeln som medföljer KOGENATE Bayer genomförs. Det är viktigt att administrera läkemedlet med hjälp av det injektionsset för intravenös injektion som medföljer produkten eftersom det har ett inbyggt filter.

I situationer där det medföljande injektionssetet för intravenös injektion inte kan användas (t.ex. vid infusion i en perifer eller central venkateter) ska ett separat filter som är kompatibelt med KOGENATE Bayer användas. Sådana kompatibla filter är polyamidfilter med porstorlek på 5-20 mikrometer i filterhus av polyakryl med lueradapter.

Det medföljande injektionssetet för intravenös injektion får inte användas till att dra upp blod eftersom det innehåller ett inbyggt filter. När blod måste dras upp före en infusion, ska ett administreringsset utan filter användas och därefter ska KOGENATE Bayer ges genom ett injektionsfilter.

Kontakta Bayer AG om du har frågor om KOGENATE Bayer och kompatibla separata filter.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE (torrt vitt till gulaktigt pulver eller en pulverkaka respektive klar färglös lösning)

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE (torrt vitt till gulaktigt pulver eller en pulverkaka respektive klar färglös lösning)

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE (torrt vitt till gulaktigt pulver eller en pulverkaka respektive klar färglös lösning)

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 2000 IE (torrt vitt till

gulaktigt pulver eller en pulverkaka respektive klar färglös lösning)
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 3000 IE (torrt vitt till
gulaktigt pulver eller en pulverkaka respektive klar färglös lösning)