

1.1.1.1.

1.1.1.2. ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KOGENATE Bayer 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fattore VIII della coagulazione ricombinante, 250 UI/flaconcino

INN: octocog alfa

Il fattore VIII della coagulazione ricombinante viene prodotto con tecniche di ingegneria genetica da cellule renali di criceti neonati contenenti il gene del fattore VIII umano.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Il prodotto ricostituito con i 2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili che lo accompagnano contiene approssimativamente 100 UI di octocog alfa/ml.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando il saggio di coagulazione ad uno stadio con lo standard FDA Mega che è stato calibrato con lo standard WHO in UI.
L'attività specifica è approssimativamente di 4000 UI/mg di proteina.

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non è indicata nella malattia di von Willebrand.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento dovrà essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), che sono riferite allo standard attuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime o come percentuale (riferita al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (riferita ad uno standard internazionale per il fattore VIII nel plasma). Un'Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in un ml di plasma umano normale. Il calcolo del dosaggio necessario di fattore VIII si basa sull'osservazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per Kg di peso corporeo eleva l'attività plasmatica del fattore VIII dall'1,5% al2,5% dell'attività normale. Il dosaggio necessario è determinato utilizzando le seguenti formule:

- I. $UI\ necessarie = peso\ corporeo\ (kg) \times aumento\ desiderato\ di\ fattore\ VIII\ (\% \text{ della norma}) \times 0,5$
- II. $Aumento\ di\ fattore\ VIII\ atteso\ (\% \text{ della norma}) = \frac{2 \times UI\ somministrate}{peso\ corporeo\ (kg)}$

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva devono essere regolati in base alle necessità individuali del paziente (peso, gravità dell'alterazione della funzione emostatica, localizzazione ed entità dell'emorragia, titolo degli inibitori e livello desiderato di fattore VIII).

La tabella seguente fornisce una guida per i livelli ematici minimi di fattore VIII. Nel caso degli eventi emorragici sottoelencati l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente:

1.1.1.3. Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia Emartrosi o emorragie muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale	20-40	Ripetere ogni 12-24 ore. Per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico come indicato dal dolore o si è raggiunta la

		guarigione
Ematrosi o emorragie muscolari più estese, o ematomi	30-60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a scomparsa del dolore e dell'invalidità
Emorragie pericolose per la vita come emorragie intracraniche, emorragie della gola, gravi emorragie addominali	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a scomparsa del pericolo
Chirurgia Minore inclusa l'estrazione dentaria	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno fino a riaggiungimento della guarigione
<i>Maggiore</i>	80-100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a guarigione adeguata della ferita, quindi terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività di fattore VIII al 30-60%

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere regolati in base all'efficacia clinica nel singolo caso. In determinate circostanze possono essere necessarie quantità maggiori di quelle calcolate, in particolare per quanto riguarda la dose iniziale.

Durante il trattamento, si consiglia un'adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII in modo da stabilire la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. In particolare, nel caso di interventi di chirurgia maggiore è indispensabile l'attento controllo della terapia sostitutiva tramite l'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII). La risposta al fattore VIII può variare nei singoli pazienti, raggiungendo valori differenti di recupero *in vivo* e dimostrando emivite diverse.

Per la profilassi programmata contro sanguinamenti in pazienti affetti da grave emofilia A, devono essere somministrate ad intervalli di 2-3 giorni dosi da 20 a 60 UI di KOGENATE Bayer per kg di peso corporeo. In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli di dosaggio più brevi o dosi più elevate. I dati sono stati ottenuti in 61 bambini sotto i 6 anni di età.

Pazienti con inibitori

Nei pazienti dev'essere controllato lo sviluppo degli inibitori del fattore VIII. Se non si raggiungono gli attesi livelli di attività plasmatica del fattore VIII, o se l'emorragia non è controllata da una dose idonea, dev'essere condotta un'analisi per determinare la presenza di inibitori del fattore VIII. Se sono presenti inibitori a livelli inferiori a 10 Unità Bethesda (UB) per ml, una somministrazione aggiuntiva di fattore VIII della coagulazione ricombinante può neutralizzare l'inibitore e permettere la continuazione di una terapia clinicamente efficace con KOGENATE Bayer. Tuttavia, in presenza di inibitori, le dosi necessarie sono variabili e devono essere aggiustate in base alla risposta clinica e al controllo dell'attività plasmatica del fattore VIII. Nei pazienti con titoli di inibitori superiori a 10 UB o con elevata risposta anamnestica, si deve considerare l'uso di un concentrato (attivato) del complesso della protrombina (PCC) o di preparazioni di fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa). Queste terapie devono essere condotte da medici con esperienza nella cura dei pazienti con emofilia.

Somministrazione

Dissolvere la preparazione come descritto al paragrafo 6.6

KOGENATE Bayer dev'essere iniettato per via endovenosa per parecchi minuti. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota al principio attivo, alle proteine di topo o di criceto o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

I pazienti devono essere informati che la potenziale comparsa di senso di oppressione toracica, senso di instabilità, ipotensione lieve e nausea durante l'infusione possono essere segni precoci di reazioni di ipersensibilità e anafilattiche. Devono essere istituiti un appropriato trattamento sintomatico e una terapia per l'ipersensibilità. In caso si verificano reazioni allergiche o anafilattiche l'iniezione/infusione dev'essere immediatamente sospesa. In caso di shock, si devono osservare le attuali misure cliniche per il trattamento dello shock.

La formazione di anticorpi neutralizzanti, inibitori, al fattore VIII è una nota complicanza nel trattamento di soggetti con emofilia A. Questi inibitori sono, invariabilmente, immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, che sono quantificate in Unità Bethesda Modificate (UB) per ml di plasma. Il rischio di sviluppo di inibitori è correlato all'esposizione al fattore VIII antiemofilico e questo rischio è massimo nei primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni di esposizione. I pazienti trattati con il fattore VIII della coagulazione ricombinante devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori attraverso appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Vedere anche 4.8 "Effetti indesiderati".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono note interazioni di KOGENATE Bayer con altri medicinali.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con KOGENATE Bayer.

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso di KOGENATE Bayer durante la gravidanza e l'allattamento. Quindi durante la gravidanza e l'allattamento KOGENATE Bayer dev'essere usato solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Dopo somministrazione di KOGENATE Bayer, in rari casi sono stati osservati eventi avversi da lievi a moderati. Questi comprendono eruzione cutanea/prurito, reazioni locali nel sito d'iniezione (ad es. bruciore, eritema transitorio), reazioni di ipersensibilità (ad es. senso di instabilità, nausea, dolore/malessere toracico, lieve riduzione della pressione sanguigna), e alterazione del gusto. Inoltre non può essere esclusa completamente la possibilità di shock anafilattico.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nei confronti del fattore VIII (inibitori) è una complicanza nota nel trattamento dei pazienti con emofilia A. In studi con preparazioni di FVIII ricombinante, lo sviluppo di inibitori è stato prevalentemente osservato in emofilici precedentemente non trattati. I pazienti devono essere attentamente controllati per lo sviluppo di inibitori mediante idonee osservazioni cliniche e indagini di laboratorio.

Durante gli studi, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti nei confronti delle quantità in tracce di proteine murine e proteine di criceto presenti nella preparazione. Tuttavia, non può essere completamente esclusa in alcuni pazienti predisposti la possibilità di reazioni allergiche nei confronti dei componenti della preparazione. (vedere 4.3. e 4.4.)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati sintomi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: fattore VIII della coagulazione del sangue, Codice ATC: B02B D02.

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand (FvW) è costituito da due molecole (fattore VIII e FvW) con differenti funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al FvW nella circolazione del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato

converte la protrombina in trombina. Quindi la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione ematica ereditario legato al sesso dovuto a diminuiti livelli di fattore VIII:C e si manifesta con emorragie diffuse nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontaneamente sia come risultato di un trauma accidentale chirurgico. Con la terapia sostitutiva si elevano i livelli plasmatici di fattore VIII, permettendo quindi una temporanea correzione della carenza del fattore stesso e una correzione della tendenza al sanguinamento.

La determinazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è un metodo analitico convenzionale *in vitro* per l'attività biologica del fattore VIII. L'aPTT è allungato in tutti gli emofilici. Il grado e la durata di normalizzazione dell'aPTT osservati dopo somministrazione di KOGENATE Bayer sono simili a quelli raggiunti con il fattore VIII derivato dal plasma.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'analisi di tutti i recuperi registrati *in vivo* nei pazienti precedentemente trattati ha dimostrato un innalzamento medio del 2% per UI/kg di peso corporeo per KOGENATE Bayer. Questo risultato è simile ai valori riportati per il fattore VIII derivato dal plasma umano.

Dopo somministrazione di KOGENATE Bayer, l'attività di picco del fattore VIII diminuisce, secondo un decadimento esponenziale a due fasi con un'emivita terminale media di circa 15 ore. Questa è simile a quella del fattore VIII derivato dal plasma che ha un'emivita di circa 13 ore. Ulteriori parametri farmacocinetici per KOGENATE Bayer sono: tempo medio di permanenza [MRT (0-48)] di circa 22 ore e clearance di circa 160 ml/h.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Anche dosi diverse volte più elevate della dose clinica raccomandata (riferita al peso corporeo) non hanno dimostrato alcun effetto tossico acuto o subacuto per KOGENATE Bayer negli animali di laboratorio (topo, ratto, coniglio e cane).

Con octocog alfa non sono stati condotti studi specifici per somministrazione ripetuta come la tossicità sulla riproduzione, la tossicità cronica e la carcinogenesi a causa della risposta immunitaria alle proteine eterologhe in tutte le specie non-umane di mammifero.

Non sono stati condotti studi sul potenziale mutageno di KOGENATE Bayer, dal momento che non è stato possibile rilevare alcun potenziale mutageno *in vitro* o *in vivo* per il prodotto predecessore di KOGENATE Bayer.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

1.2. Polvere

Glicina

Sodio cloruro

Calcio cloruro

Istidina

Saccarosio

1.2.1. Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non dev'essere miscelato con altri medicinali o solventi.

Possono essere utilizzati solo i set di somministrazione forniti poiché si possono verificare fallimenti del trattamento legati all'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umano alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

6.3 Periodo di validità

23 mesi.

La soluzione ricostituita dev'essere utilizzata immediatamente.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non congelare. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno.

In casi eccezionali, il prodotto confezionato può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un periodo di tempo limitato a 2 mesi. In questo caso, il prodotto scade alla fine del periodo di 2 mesi; la nuova data di scadenza dev'essere riportata sulla parte superiore dell'imballaggio esterno.

Non refrigerare dopo ricostituzione. Da utilizzarsi una volta sola. La soluzione non utilizzata dev'essere eliminata.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Ogni confezione di KOGENATE Bayer contiene:

- un flaconcino di polvere (flaconcino da 10 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma bromobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)
- un flaconcino di solvente (flaconcino da 10 ml di vetro trasparente di tipo 2 con tappo grigio di miscela di gomma clorobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)
- un'ulteriore confezione contenente:
 - 1 dispositivo di collegamento
 - 1 ago-filtro
 - 1 set per l'iniezione in vena
 - 1 siringa di plastica (5 ml)
 - 2 tamponi alcolici sterili monouso

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Le istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione sono contenute nel foglio illustrativo fornito con KOGENATE Bayer.

La polvere di KOGENATE Bayer dev'essere ricostituita solo con il solvente fornito (2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili) utilizzando il dispositivo di collegamento sterile inserito. Ruotare delicatamente il flaconcino fino a completa dissoluzione della polvere. Non utilizzare KOGENATE Bayer se si riscontrano particelle visibili o torbidità.

Dopo ricostituzione, la soluzione viene trasferita attraverso l'ago-filtro sterile nella siringa sterile monouso (entrambi forniti con la confezione).

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG

D-51368 Leverkusen

Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KOGENATE Bayer 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fattore VIII della coagulazione ricombinante, 500 UI/flaconcino

INN: octocog alfa

Il fattore VIII della coagulazione ricombinante viene prodotto con tecniche di ingegneria genetica da cellule renali di criceti neonati contenenti il gene del fattore VIII umano.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Il prodotto ricostituito con i 2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili che lo accompagnano contiene approssimativamente 200 UI di octocog alfa/ml.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando il saggio di coagulazione ad uno stadio con lo standard FDA Mega che è stato calibrato con lo standard WHO in UI.
L'attività specifica è approssimativamente di 4000 UI/mg di proteina.

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non è indicata nella malattia di von Willebrand.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento dovrà essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), che sono riferite allo standard attuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime o come percentuale (riferita al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (riferita ad uno standard internazionale per il fattore VIII nel plasma). Un'Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in un ml di plasma umano normale. Il calcolo del dosaggio necessario di fattore VIII si basa sull'osservazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per Kg di peso corporeo eleva l'attività plasmatica del fattore VIII dall'1,5% al2,5% dell'attività normale. Il dosaggio necessario è determinato utilizzando le seguenti formule:

- I. $UI\ necessarie = peso\ corporeo\ (kg) \times aumento\ desiderato\ di\ fattore\ VIII\ (\% \text{ della norma}) \times 0,5$
- II. $Aumento\ di\ fattore\ VIII\ atteso\ (\% \text{ della norma}) = \frac{2 \times UI\ somministrate}{peso\ corporeo\ (kg)}$

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva devono essere regolati in base alle necessità individuali del paziente (peso, gravità dell'alterazione della funzione emostatica, localizzazione ed entità dell'emorragia, titolo degli inibitori e livello desiderato di fattore VIII).

La tabella seguente fornisce una guida per i livelli ematici minimi di fattore VIII. Nel caso degli eventi emorragici sottoelencati l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente:

1.2.1.1. Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia Emartrosi o emorragie muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale	20-40	Ripetere ogni 12-24 ore. Per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico come indicato

		dal dolore o si è raggiunta la guarigione
Ematrosi o emorragie muscolari più estese, o ematomi	30-60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a scomparsa del dolore e dell'invalidità
Emorragie pericolose per la vita come emorragie intracraniche, emorragie della gola, gravi emorragie addominali	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a scomparsa del pericolo
Chirurgia Minore inclusa l'estrazione dentaria	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno fino a riaggiungimento della guarigione
<i>Maggiore</i>	80-100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a guarigione adeguata della ferita, quindi terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività di fattore VIII al 30-60%

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere regolati in base all'efficacia clinica nel singolo caso. In determinate circostanze possono essere necessarie quantità maggiori di quelle calcolate, in particolare per quanto riguarda la dose iniziale.

Durante il trattamento, si consiglia un'adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII in modo da stabilire la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. In particolare, nel caso di interventi di chirurgia maggiore è indispensabile l'attento controllo della terapia sostitutiva tramite l'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII). La risposta al fattore VIII può variare nei singoli pazienti, raggiungendo valori differenti di recupero *in vivo* e dimostrando emivite diverse.

Per la profilassi programmata contro sanguinamenti in pazienti affetti da grave emofilia A, devono essere somministrate ad intervalli di 2-3 giorni dosi da 20 a 60 UI di KOGENATE Bayer per kg di peso corporeo. In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli di dosaggio più brevi o dosi più elevate. I dati sono stati ottenuti in 61 bambini sotto i 6 anni di età.

Pazienti con inibitori

Nei pazienti dev'essere controllato lo sviluppo degli inibitori del fattore VIII. Se non si raggiungono gli attesi livelli di attività plasmatica del fattore VIII, o se l'emorragia non è controllata da una dose idonea, dev'essere condotta un'analisi per determinare la presenza di inibitori del fattore VIII. Se sono presenti inibitori a livelli inferiori a 10 Unità Bethesda (UB) per ml, una somministrazione aggiuntiva di fattore VIII della coagulazione ricombinante può neutralizzare l'inibitore e permettere la continuazione di una terapia clinicamente efficace con KOGENATE Bayer. Tuttavia, in presenza di inibitori, le dosi necessarie sono variabili e devono essere aggiustate in base alla risposta clinica e al controllo dell'attività plasmatica del fattore VIII. Nei pazienti con titoli di inibitori superiori a 10 UB o con elevata risposta anamnestica, si deve considerare l'uso di un concentrato (attivato) del complesso

della protrombina (PCC) o di preparazioni di fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa). Queste terapie devono essere condotte da medici con esperienza nella cura dei pazienti con emofilia.

Somministrazione

Dissolvere la preparazione come descritto al paragrafo 6.6

KOGENATE Bayer dev'essere iniettato per via endovenosa per parecchi minuti. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota al principio attivo, alle proteine di topo o di criceto o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

I pazienti devono essere informati che la potenziale comparsa di senso di oppressione toracica, senso di instabilità, ipotensione lieve e nausea durante l'infusione possono essere segni precoci di reazioni di ipersensibilità e anafilattiche. Devono essere istituiti un appropriato trattamento sintomatico e una terapia per l'ipersensibilità. In caso si verificano reazioni allergiche o anafilattiche l'iniezione/infusione dev'essere immediatamente sospesa. In caso di shock, si devono osservare le attuali misure cliniche per il trattamento dello shock.

La formazione di anticorpi neutralizzanti, inibitori, al fattore VIII è una nota complicanza nel trattamento di soggetti con emofilia A. Questi inibitori sono, invariabilmente, immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, che sono quantificate in Unità Bethesda Modificate (UB) per ml di plasma. Il rischio di sviluppo di inibitori è correlato all'esposizione al fattore VIII antiemofilico e questo rischio è massimo nei primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni di esposizione. I pazienti trattati con il fattore VIII della coagulazione ricombinante devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori attraverso appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Vedere anche 4.8 "Effetti indesiderati".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono note interazioni di KOGENATE Bayer con altri medicinali.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con KOGENATE Bayer.

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso di KOGENATE Bayer durante la gravidanza e l'allattamento. Quindi durante la gravidanza e l'allattamento KOGENATE Bayer dev'essere usato solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Dopo somministrazione di KOGENATE Bayer, in rari casi sono stati osservati eventi avversi da lievi a moderati. Questi comprendono eruzione cutanea/prurito, reazioni locali nel sito d'iniezione (ad es. bruciore, eritema transitorio), reazioni di ipersensibilità (ad es. senso di instabilità, nausea, dolore/malessere toracico, lieve riduzione della pressione sanguigna), e alterazione del gusto. Inoltre non può essere esclusa completamente la possibilità di shock anafilattico.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nei confronti del fattore VIII (inibitori) è una complicanza nota nel trattamento dei pazienti con emofilia A. In studi con preparazioni di FVIII ricombinante, lo sviluppo di inibitori è stato prevalentemente osservato in emofilici precedentemente non trattati. I pazienti devono essere attentamente controllati per lo sviluppo di inibitori mediante idonee osservazioni cliniche e indagini di laboratorio.

Durante gli studi, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti nei confronti delle quantità in tracce di proteine murine e proteine di criceto presenti nella preparazione. Tuttavia, non può essere completamente esclusa in alcuni pazienti predisposti la possibilità di reazioni allergiche nei confronti dei componenti della preparazione. (vedere 4.3. e 4.4.)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati sintomi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: fattore VIII della coagulazione del sangue, Codice ATC: B02B D02.

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand (FvW) è costituito da due molecole (fattore VIII e FvW) con differenti funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al FvW nella circolazione del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato

converte la protrombina in trombina. Quindi la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione ematica ereditario legato al sesso dovuto a diminuiti livelli di fattore VIII:C e si manifesta con emorragie diffuse nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontaneamente sia come risultato di un trauma accidentale chirurgico. Con la terapia sostitutiva si elevano i livelli plasmatici di fattore VIII, permettendo quindi una temporanea correzione della carenza del fattore stesso e una correzione della tendenza al sanguinamento.

La determinazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è un metodo analitico convenzionale *in vitro* per l'attività biologica del fattore VIII. L'aPTT è allungato in tutti gli emofilici. Il grado e la durata di normalizzazione dell'aPTT osservati dopo somministrazione di KOGENATE Bayer sono simili a quelli raggiunti con il fattore VIII derivato dal plasma.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'analisi di tutti i recuperi registrati *in vivo* nei pazienti precedentemente trattati ha dimostrato un innalzamento medio del 2% per UI/kg di peso corporeo per KOGENATE Bayer. Questo risultato è simile ai valori riportati per il fattore VIII derivato dal plasma umano.

Dopo somministrazione di KOGENATE Bayer, l'attività di picco del fattore VIII diminuisce, secondo un decadimento esponenziale a due fasi con un'emivita terminale media di circa 15 ore. Questa è simile a quella del fattore VIII derivato dal plasma che ha un'emivita di circa 13 ore. Ulteriori parametri farmacocinetici per KOGENATE Bayer sono: tempo medio di permanenza [MRT (0-48)] di circa 22 ore e clearance di circa 160 ml/h.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Anche dosi diverse volte più elevate della dose clinica raccomandata (riferita al peso corporeo) non hanno dimostrato alcun effetto tossico acuto o subacuto per KOGENATE Bayer negli animali di laboratorio (topo, ratto, coniglio e cane).

Con octocog alfa non sono stati condotti studi specifici per somministrazione ripetuta come la tossicità sulla riproduzione, la tossicità cronica e la carcinogenesi a causa della risposta immunitaria alle proteine eterologhe in tutte le specie non-umane di mammifero.

Non sono stati condotti studi sul potenziale mutageno di KOGENATE Bayer, dal momento che non è stato possibile rilevare alcun potenziale mutageno *in vitro* o *in vivo* per il prodotto predecessore di KOGENATE Bayer.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

1.3. Polvere

Glicina

Sodio cloruro

Calcio cloruro

Istidina

Saccarosio

1.3.1. Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non dev'essere miscelato con altri medicinali o solventi.

Possono essere utilizzati solo i set di somministrazione forniti poiché si possono verificare fallimenti del trattamento legati all'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umano alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

6.3 Periodo di validità

23 mesi.

La soluzione ricostituita dev'essere utilizzata immediatamente.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non congelare. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno.

In casi eccezionali, il prodotto confezionato può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un periodo di tempo limitato a 2 mesi. In questo caso, il prodotto scade alla fine del periodo di 2 mesi; la nuova data di scadenza dev'essere riportata sulla parte superiore dell'imballaggio esterno.

Non refrigerare dopo ricostituzione. Da utilizzarsi una volta sola. La soluzione non utilizzata dev'essere eliminata.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Ogni confezione di KOGENATE Bayer contiene:

- un flaconcino di polvere (flaconcino da 10 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma bromobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)
- un flaconcino di solvente (flaconcino da 10 ml di vetro trasparente di tipo 2 con tappo grigio di miscela di gomma clorobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)
- un'ulteriore confezione contenente:
 - 1 dispositivo di collegamento
 - 1 ago-filtro
 - 1 set per l'iniezione in vena
 - 1 siringa di plastica (5 ml)
 - 2 tamponi alcolici sterili monouso

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Le istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione sono contenute nel foglio illustrativo fornito con KOGENATE Bayer.

La polvere di KOGENATE Bayer dev'essere ricostituita solo con il solvente fornito (2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili) utilizzando il dispositivo di collegamento sterile inserito. Ruotare delicatamente il flaconcino fino a completa dissoluzione della polvere. Non utilizzare KOGENATE Bayer se si riscontrano particelle visibili o torbidità.

Dopo ricostituzione, la soluzione viene trasferita attraverso l'ago-filtro sterile nella siringa sterile monouso (entrambi forniti con la confezione).

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG

D-51368 Leverkusen

Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KOGENATE Bayer 1000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fattore VIII della coagulazione ricombinante, 1000 UI/flaconcino

INN: octocog alfa

Il fattore VIII della coagulazione ricombinante viene prodotto con tecniche di ingegneria genetica da cellule renali di criceti neonati contenenti il gene del fattore VIII umano.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Il prodotto ricostituito con i 2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili che lo accompagnano contiene approssimativamente 400 UI di octocog alfa/ml.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando il saggio di coagulazione ad uno stadio con lo standard FDA Mega che è stato calibrato con lo standard WHO in UI.
L'attività specifica è approssimativamente di 4000 UI/mg di proteina.

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non è indicata nella malattia di von Willebrand.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento dovrà essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), che sono riferite allo standard attuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime o come percentuale (riferita al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (riferita ad uno standard internazionale per il fattore VIII nel plasma). Un'Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in un ml di plasma umano normale. Il calcolo del dosaggio necessario di fattore VIII si basa sull'osservazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per Kg di peso corporeo eleva l'attività plasmatica del fattore VIII dall'1,5% al2,5% dell'attività normale. Il dosaggio necessario è determinato utilizzando le seguenti formule:

II. $UI\ necessarie = peso\ corporeo\ (kg) \times aumento\ desiderato\ di\ fattore\ VIII\ (\% \text{ della norma}) \times 0,5$

II. $Aumento\ di\ fattore\ VIII\ atteso\ (\% \text{ della norma}) = \frac{2 \times UI\ somministrate}{$

$peso\ corporeo\ (kg)}$

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva devono essere regolati in base alle necessità individuali del paziente (peso, gravità dell'alterazione della funzione emostatica, localizzazione ed entità dell'emorragia, titolo degli inibitori e livello desiderato di fattore VIII).

La tabella seguente fornisce una guida per i livelli ematici minimi di fattore VIII. Nel caso degli eventi emorragici sottoelencati l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente:

1.3.1.1. Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia Emartrosi o emorragie	20-40	Ripetere ogni 12-24 ore. Per almeno

muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale		1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico come indicato dal dolore o si è raggiunta la guarigione
Ematrosi o emorragie muscolari più estese, o ematomi	30-60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a scomparsa del dolore e dell'invalidità
Emorragie pericolose per la vita come emorragie intracraniche, emorragie della gola, gravi emorragie addominali	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a scomparsa del pericolo
Chirurgia Minore inclusa l'estrazione dentaria	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno fino a riaggiungimento della guarigione
<i>Maggiore</i>	80-100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a guarigione adeguata della ferita, quindi terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività di fattore VIII al 30-60%

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere regolati in base all'efficacia clinica nel singolo caso. In determinate circostanze possono essere necessarie quantità maggiori di quelle calcolate, in particolare per quanto riguarda la dose iniziale.

Durante il trattamento, si consiglia un'adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII in modo da stabilire la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. In particolare, nel caso di interventi di chirurgia maggiore è indispensabile l'attento controllo della terapia sostitutiva tramite l'analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII). La risposta al fattore VIII può variare nei singoli pazienti, raggiungendo valori differenti di recupero *in vivo* e dimostrando emivite diverse.

Per la profilassi programmata contro sanguinamenti in pazienti affetti da grave emofilia A, devono essere somministrate ad intervalli di 2-3 giorni dosi da 20 a 60 UI di KOGENATE Bayer per kg di peso corporeo. In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli di dosaggio più brevi o dosi più elevate. I dati sono stati ottenuti in 61 bambini sotto i 6 anni di età.

Pazienti con inibitori

Nei pazienti dev'essere controllato lo sviluppo degli inibitori del fattore VIII. Se non si raggiungono gli attesi livelli di attività plasmatica del fattore VIII, o se l'emorragia non è controllata da una dose idonea, dev'essere condotta un'analisi per determinare la presenza di inibitori del fattore VIII. Se sono presenti inibitori a livelli inferiori a 10 Unità Bethesda (UB) per ml, una somministrazione aggiuntiva di fattore VIII della coagulazione ricombinante può neutralizzare l'inibitore e permettere la continuazione di una terapia clinicamente efficace con KOGENATE Bayer. Tuttavia, in presenza di inibitori, le dosi necessarie sono variabili e devono essere aggiustate in base alla risposta clinica e al controllo dell'attività plasmatica del fattore VIII. Nei pazienti con titoli di inibitori superiori a 10 UB o

con elevata risposta anamnestica, si deve considerare l'uso di un concentrato (attivato) del complesso della protrombina (PCC) o di preparazioni di fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa). Queste terapie devono essere condotte da medici con esperienza nella cura dei pazienti con emofilia.

Somministrazione

Dissolvere la preparazione come descritto al paragrafo 6.6

KOGENATE Bayer dev'essere iniettato per via endovenosa per parecchi minuti. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota al principio attivo, alle proteine di topo o di criceto o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

I pazienti devono essere informati che la potenziale comparsa di senso di oppressione toracica, senso di instabilità, ipotensione lieve e nausea durante l'infusione possono essere segni precoci di reazioni di ipersensibilità e anafilattiche. Devono essere istituiti un appropriato trattamento sintomatico e una terapia per l'ipersensibilità. In caso si verificano reazioni allergiche o anafilattiche l'iniezione/infusione dev'essere immediatamente sospesa. In caso di shock, si devono osservare le attuali misure cliniche per il trattamento dello shock.

La formazione di anticorpi neutralizzanti, inibitori, al fattore VIII è una nota complicanza nel trattamento di soggetti con emofilia A. Questi inibitori sono, invariabilmente, immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, che sono quantificate in Unità Bethesda Modificate (UB) per ml di plasma. Il rischio di sviluppo di inibitori è correlato all'esposizione al fattore VIII antiemofilico e questo rischio è massimo nei primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni di esposizione. I pazienti trattati con il fattore VIII della coagulazione ricombinante devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori attraverso appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Vedere anche 4.8 "Effetti indesiderati".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono note interazioni di KOGENATE Bayer con altri medicinali.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con KOGENATE Bayer.

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso di KOGENATE Bayer durante la gravidanza e l'allattamento. Quindi durante la gravidanza e l'allattamento KOGENATE Bayer dev'essere usato solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Dopo somministrazione di KOGENATE Bayer, in rari casi sono stati osservati eventi avversi da lievi a moderati. Questi comprendono eruzione cutanea/prurito, reazioni locali nel sito d'iniezione (ad es. bruciore, eritema transitorio), reazioni di ipersensibilità (ad es. senso di instabilità, nausea, dolore/malessere toracico, lieve riduzione della pressione sanguigna), e alterazione del gusto. Inoltre non può essere esclusa completamente la possibilità di shock anafilattico.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nei confronti del fattore VIII (inibitori) è una complicanza nota nel trattamento dei pazienti con emofilia A. In studi con preparazioni di FVIII ricombinante, lo sviluppo di inibitori è stato prevalentemente osservato in emofiliaci precedentemente non trattati. I pazienti devono essere attentamente controllati per lo sviluppo di inibitori mediante idonee osservazioni cliniche e indagini di laboratorio.

Durante gli studi, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti nei confronti delle quantità in tracce di proteine murine e proteine di criceto presenti nella preparazione. Tuttavia, non può essere completamente esclusa in alcuni pazienti predisposti la possibilità di reazioni allergiche nei confronti dei componenti della preparazione. (vedere 4.3. e 4.4.)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati sintomi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: fattore VIII della coagulazione del sangue, Codice ATC: B02B D02.

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand (FvW) è costituito da due molecole (fattore VIII e FvW) con differenti funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al FvW nella circolazione del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. Quindi la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione ematica ereditario legato al sesso dovuto a diminuiti livelli di fattore VIII:C e si manifesta con emorragie diffuse nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontaneamente sia come risultato di un trauma accidentale chirurgico. Con la terapia sostitutiva si elevano i livelli plasmatici di fattore VIII, permettendo quindi una temporanea correzione della carenza del fattore stesso e una correzione della tendenza al sanguinamento.

La determinazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è un metodo analitico convenzionale *in vitro* per l'attività biologica del fattore VIII. L'aPTT è allungato in tutti gli emofilici. Il grado e la durata di normalizzazione dell'aPTT osservati dopo somministrazione di KOGENATE Bayer sono simili a quelli raggiunti con il fattore VIII derivato dal plasma.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'analisi di tutti i recuperi registrati *in vivo* nei pazienti precedentemente trattati ha dimostrato un innalzamento medio del 2% per UI/kg di peso corporeo per KOGENATE Bayer. Questo risultato è simile ai valori riportati per il fattore VIII derivato dal plasma umano.

Dopo somministrazione di KOGENATE Bayer, l'attività di picco del fattore VIII diminuisce, secondo un decadimento esponenziale a due fasi con un'emivita terminale media di circa 15 ore. Questa è simile a quella del fattore VIII derivato dal plasma che ha un'emivita di circa 13 ore. Ulteriori parametri farmacocinetici per KOGENATE Bayer sono: tempo medio di permanenza [MRT (0-48)] di circa 22 ore e clearance di circa 160 ml/h.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Anche dosi diverse volte più elevate della dose clinica raccomandata (riferita al peso corporeo) non hanno dimostrato alcun effetto tossico acuto o subacuto per KOGENATE Bayer negli animali di laboratorio (topo, ratto, coniglio e cane).

Con octocog alfa non sono stati condotti studi specifici per somministrazione ripetuta come la tossicità sulla riproduzione, la tossicità cronica e la carcinogenesi a causa della risposta immunitaria alle proteine eterologhe in tutte le specie non-umane di mammifero.

Non sono stati condotti studi sul potenziale mutageno di KOGENATE Bayer, dal momento che non è stato possibile rilevare alcun potenziale mutageno *in vitro* o *in vivo* per il prodotto predecessore di KOGENATE Bayer.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

1.4. Polvere

Glicina

Sodio cloruro

Calcio cloruro

Istidina

Saccarosio

1.4.1. Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non dev'essere miscelato con altri medicinali o solventi.

Possono essere utilizzati solo i set di somministrazione forniti poiché si possono verificare fallimenti del trattamento legati all'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umano alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

6.3 Periodo di validità

23 mesi.

La soluzione ricostituita dev'essere utilizzata immediatamente.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Non congelare. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno.

In casi eccezionali, il prodotto confezionato può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un periodo di tempo limitato a 2 mesi. In questo caso, il prodotto scade alla fine del periodo di 2 mesi; la nuova data di scadenza dev'essere riportata sulla parte superiore dell'imballaggio esterno.

Non refrigerare dopo ricostituzione. Da utilizzarsi una volta sola. La soluzione non utilizzata dev'essere eliminata.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Ogni confezione di KOGENATE Bayer contiene:

- un flaconcino di polvere (flaconcino da 10 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma bromobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)
- un flaconcino di solvente (flaconcino da 10 ml di vetro trasparente di tipo 2 con tappo grigio di miscela di gomma clorobutilica priva di lattice e sigillo in alluminio)
- un'ulteriore confezione contenente:
 - 1 dispositivo di collegamento
 - 1 ago-filtro
 - 1 set per l'iniezione in vena
 - 1 siringa di plastica (5 ml)
 - 2 tamponi alcolici sterili monouso

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

Le istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione sono contenute nel foglio illustrativo fornito con KOGENATE Bayer.

La polvere di KOGENATE Bayer dev'essere ricostituita solo con il solvente fornito (2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili) utilizzando il dispositivo di collegamento sterile inserito. Ruotare delicatamente il flaconcino fino a completa dissoluzione della polvere. Non utilizzare KOGENATE Bayer se si riscontrano particelle visibili o torbidità.

Dopo ricostituzione, la soluzione viene trasferita attraverso l'ago-filtro sterile nella siringa sterile monouso (entrambi forniti con la confezione).

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG

D-51368 Leverkusen

Germania

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

**A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI E PRODUTTORE
DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO**

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI E PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Bayer Corporation
Pharmaceutical Division
Biotechnology
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

L'autorizzazione alla produzione, o equivalente, rilasciata il 24 settembre 1996 dal Department of Health and Human Services, Washington, D.C.

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG
D-51368 Leverkusen

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 3 gennaio 1994 da Der Regierungspräsident, Colonia, Germania.

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa. (vedi allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, 4,2).

1.4.1.1. ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

1.4.1.2. A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KOGENATE Bayer 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII antiemofilico ricombinante (octocog alfa)

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino: 250 UI di octocog alfa (100 UI/ml dopo ricostituzione).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, saccarosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.

1 flaconcino con 2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

5. MODO E, OVE NECESSARIO, VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso, per somministrazione singola.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: 00 0000

Scad. (Fine del periodo di 2 mesi, se conservato a temperatura ambiente):

Non usare dopo questa data.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero). Non congelare. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce. KOGENATE Bayer 250 UI può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un periodo limitato di 2 mesi; riportare la nuova data di scadenza sulla parte superiore dell'imballaggio. Utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente. Non refrigerare dopo ricostituzione.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Germania

12. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto: *ABCDEI*

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, DOSAGGIO E/O VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

KOGENATE Bayer 250 UI Polvere per soluzione iniettabile

Fattore VIII antiemofilico ricombinante (octocog alfa)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: 00 0000

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto: *ABCDEI*

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 flaconcino: 250 UI di octocog alfa (100 UI/ml dopo ricostituzione).

Bayer Logo



INFORMAZIONI DA APPORRE SUL FLACONCINO DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, DOSAGGIO E/O VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2,5 ml

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per la ricostituzione di KOGENATE Bayer, vedere foglio illustrativo. Usare l'intero contenuto.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: 00 0000

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto: *ABCDEI*

Bayer Logo

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KOGENATE Bayer 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII antiemofilico ricombinante (octocog alfa)

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino: 500 UI di octocog alfa (200 UI/ml dopo ricostituzione).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, saccarosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.

1 flaconcino con 2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

5. MODO E, OVE NECESSARIO, VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso, per somministrazione singola.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: 00 0000

Scad. (Fine del periodo di 2 mesi, se conservato a temperatura ambiente):

Non usare dopo questa data.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero). Non congelare. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce. KOGENATE Bayer 500 UI può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un periodo limitato di 2 mesi; riportare la nuova data di scadenza sulla parte superiore dell'imballaggio. Utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente. Non refrigerare dopo ricostituzione.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Germania

12. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto: *ABCDEI*

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, DOSAGGIO E/O VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

KOGENATE Bayer 500 UI Polvere per soluzione iniettabile

Fattore VIII antiemofilico ricombinante (octocog alfa)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: 00 0000

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto: *ABCDEI*

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 flaconcino: 500 UI di octocog alfa (200 UI/ml dopo ricostituzione).

Bayer Logo



INFORMAZIONI DA APPORRE SUL FLACONCINO DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, DOSAGGIO E/O VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2,5 ml

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per la ricostituzione di KOGENATE Bayer, vedere foglio illustrativo. Usare l'intero contenuto.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: 00 0000

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto: *ABCDEI*

Bayer Logo

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KOGENATE Bayer 1000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII antiemofilico ricombinante (octocog alfa)

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino: 1000 UI di octocog alfa (400 UI/ml dopo ricostituzione).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, saccarosio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.

1 flaconcino con 2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

5. MODO E, OVE NECESSARIO, VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso, per somministrazione singola.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: 00 0000

Scad. (Fine del periodo di 2 mesi, se conservato a temperatura ambiente):

Non usare dopo questa data.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero). Non congelare. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce. KOGENATE Bayer 1000 UI può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un periodo limitato di 2 mesi; riportare la nuova data di scadenza sulla parte superiore dell'imballaggio. Utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente. Non refrigerare dopo ricostituzione.

10. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG,
D-51368 Leverkusen,
Germania

12. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto: *ABCDEI*

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, DOSAGGIO E/O VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

KOGENATE Bayer 1000 UI Polvere per soluzione iniettabile

Fattore VIII antiemofilico ricombinante (octocog alfa)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: 00 0000

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto: *ABCDEI*

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 flaconcino: 1000 UI di octocog alfa (400 UI/ml dopo ricostituzione).

Bayer Logo



INFORMAZIONI DA APPORRE SUL FLACONCINO DI SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, DOSAGGIO E/O VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Acqua per preparazioni iniettabili

2,5 ml

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per la ricostituzione di KOGENATE Bayer, vedere foglio illustrativo. Usare l'intero contenuto.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: 00 0000

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto: *ABCDEI*

Bayer Logo

1.4.1.3. B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

1.4.1.4. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al suo medico o al suo farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è KOGENATE Bayer 250 UI e a che cosa serve
2. Prima di usare KOGENATE Bayer 250 UI
3. Come usare KOGENATE Bayer 250 UI
4. Possibili effetti collaterali
5. Come conservare KOGENATE Bayer 250 UI

[denominazione del medicinale]

KOGENATE Bayer 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

[Indicazione completa del(i) principio(i) attivo(i) e degli eccipienti]

Polvere

Il principio attivo è il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa).

Gli eccipienti sono glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina e saccarosio.

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

[Nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti, se diversi]

Bayer AG

D-51368 Leverkusen

Germania

1. CHE COS'È KOGENATE Bayer 250 UI E A CHE COSA SERVE

[Forma farmaceutica e contenuto, categoria farmacoterapeutica]

Un flaconcino di polvere per soluzione iniettabile contiene nominalmente 250 UI (UI significa Unità Internazionali) di octocog alfa. Dopo ricostituzione con il volume appropriato di solvente (acqua per preparazioni iniettabili) ogni flaconcino contiene 100 UI/ml di octocog alfa.

Categoria farmacoterapeutica: fattore VIII della coagulazione del sangue (Codice ATC: B02B D02).

[Indicazioni terapeutiche]

Trattamento e profilassi dell'emorragia in pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non è indicata nella malattia di von Willebrand.

2. PRIMA DI USARE KOGENATE Bayer 250 UI

[Elenco delle informazioni necessarie prima dell'assunzione del medicinale]

[Controindicazioni]

Non usi KOGENATE Bayer 250 UI in caso di ipersensibilità (allergia) a octocog alfa, alle proteine murine o di criceto o ad uno degli eccipienti di KOGENATE Bayer 250 UI.

Se non è sicuro riguardo a questo consulti il suo medico.

[Opportune precauzioni di impiego; avvertenze speciali]

Faccia particolare attenzione con **KOGENATE Bayer 250 UI** poiché ci sono rare possibilità che lei possa manifestare una reazione anafilattica (una reazione allergica grave, improvvisa). Se lei avvertisse senso di oppressione toracica, sensazione di stordimento, malessere o sensazione di debolezza, oppure senso di instabilità in posizione eretta, potrebbe trattarsi di una reazione allergica a KOGENATE Bayer 250 UI. Se questo avvenisse sospenda immediatamente la somministrazione del prodotto e consulti un medico.

Il medico potrebbe voler eseguire esami per assicurarsi che la dose che sta assumendo di KOGENATE Bayer 250 UI sia sufficiente per raggiungere e mantenere livelli adeguati di fattore VIII.

Se la sua emorragia non viene controllata dalla somministrazione di KOGENATE Bayer 250 UI, consulti immediatamente il suo medico. Potrebbe aver sviluppato inibitori del fattore VIII ed il suo medico potrebbe voler eseguire esami per confermare questa eventualità.

Gli inibitori del fattore VIII sono anticorpi nel sangue che bloccano il fattore VIII che lei sta usando. Questo rende il fattore VIII meno efficace nel controllare l'emorragia.

[Uso in gravidanza e allattamento]

Gravidanza e allattamento

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne non esiste esperienza sull'uso di KOGENATE Bayer 250 UI durante la gravidanza e l'allattamento.

Quindi, se lei è una paziente in stato di gravidanza o allatta al seno, consulti il suo medico prima di usare questo prodotto.

[Effetti sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari]

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

[Interazioni con altri medicinali]

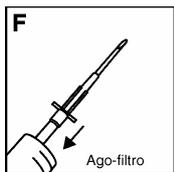
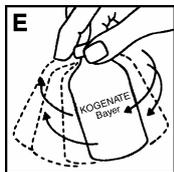
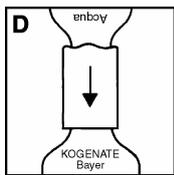
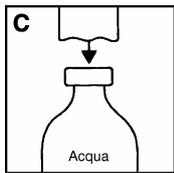
Uso di altri medicinali:

Non sono conosciute interazioni con altri medicinali. Tuttavia informi il suo medico o il suo farmacista se sta assumendo o ha assunto recentemente altri medicinali, anche non prescritti.

3. COME USARE KOGENATE Bayer 250 UI

[Istruzioni per una corretta utilizzazione]

KOGENATE Bayer 250 UI è previsto solo per la somministrazione endovenosa e dev'essere somministrato immediatamente dopo la ricostituzione. Nel corso della ricostituzione e somministrazione sono richieste condizioni di asepsi (cioè pulizia ed assenza di germi). Per la ricostituzione e la somministrazione usi solo i dispositivi forniti con ogni confezione di KOGENATE Bayer 250 UI. KOGENATE Bayer 250 UI non dev'essere miscelato con altre soluzioni per infusione. Segua scrupolosamente le indicazioni fornite dal suo medico ed utilizzi le seguenti indicazioni come guida:



1. Lavarsi accuratamente le mani con sapone ed acqua calda.
2. Portare a temperatura ambiente, scaldandoli tra le mani, entrambi i flaconcini chiusi (non devono superare i 37 °C).
3. Rimuovere la capsula protettiva dai flaconcini, poi disinfettare ciascuno dei due tappi di gomma con un diverso tampone sterile (A) (o usare uno spray antisettico).
4. Tenere il flaconcino con l'acqua diritto, connettere il dispositivo di collegamento (B) con il bordo ondulato rivolto verso il flaconcino (C) e premere a fondo.
5. Lasciando connessi il flaconcino ed il dispositivo di collegamento, capovolgere entrambi, posizionarli sul flaconcino della polvere e premere a fondo immediatamente (D). Tenere insieme tutti e tre gli elementi ed aspettare fino a quando l'acqua sia stata tutta attratta nel flaconcino del concentrato grazie al vuoto esistente.
6. Rimuovere e scartare il flaconcino del solvente ed il dispositivo di collegamento.
7. Ruotare delicatamente fino a completa dissoluzione di tutto il materiale (E). Non agitare il flaconcino. Assicurarsi che la polvere sia sciolta completamente. Non usare soluzioni contenenti particelle visibili o che siano torbide.
8. Applicare l'ago-filtro alla siringa (F). Tirare indietro lo stantuffo fino alla tacca di 3 ml. Inserire l'ago nel flaconcino della soluzione, forando il tappo e spingere lo stantuffo completamente in avanti per iniettare aria nel flaconcino.
9. Tenere il flaconcino diritto sul filtro e sulla siringa, (G). Riempire la siringa lentamente e dolcemente per aspirazione tramite lo stantuffo. Assicurarsi che la soluzione sia stata interamente aspirata nella siringa.
10. Applicare un laccio emostatico.
11. Determinare il punto per l'iniezione e prepararlo in modo antisettico.
12. Pungere la vena e assicurare il set per l'iniezione in vena con un cerotto.
13. Lasciando lo stantuffo in posizione, rimuovere la siringa dall'ago-filtro (quest'ultimo può rimanere attaccato al flaconcino). Collegare la siringa al set per l'iniezione in vena e assicurarsi che non entri sangue nella siringa.
14. Rimuovere il laccio emostatico.
15. Iniettare la soluzione in vena per parecchi minuti, controllando la posizione dell'ago. La velocità di somministrazione dev'essere determinata sulla base del benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).
16. Se è necessario somministrare una dose ulteriore, usare una nuova siringa col prodotto ricostituito come descritto precedentemente.
17. Se non è richiesta una dose aggiuntiva, rimuovere il set per l'iniezione in vena e la siringa. Tenere premuto un tampone sul sito dell'iniezione per circa 2 minuti, col braccio del paziente disteso. Infine applicare una piccola medicazione compressiva sulla ferita.

La quantità di KOGENATE Bayer 250 UI che lei deve usare e la frequenza delle somministrazioni dipendono da diversi fattori quali: il suo peso, la gravità della sua emofilia, la localizzazione e l'entità dell'emorragia, la quantità di inibitori del fattore VIII che può avere sviluppato e i livelli richiesti di fattore VIII.

Il suo medico calcolerà la dose di KOGENATE Bayer 250 UI e quanto frequentemente lo deve usare per ottenere il livello necessario di attività del fattore VIII nel sangue. Il suo medico calcolerà la quantità necessaria alle sue particolari esigenze utilizzando le formule seguenti.

I. UI necessarie = peso corporeo (kg) x aumento desiderato di fattore VIII (% della norma) x 0,5

II. Aumento di fattore VIII atteso (% della norma) = $\frac{2 \times \text{UI somministrate}}{\text{peso corporeo (kg)}}$

peso corporeo (kg)

La tabella seguente fornisce una guida per i livelli ematici minimi di fattore VIII. Nel caso degli eventi emorragici sottoelencati l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente:

1.4.1.5. Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia Ematrosi o emorragie muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale	20-40	Ripetere ogni 12-24 ore. Per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico come indicato dal dolore o si è raggiunta la guarigione
Ematrosi o emorragie muscolari più estese, o ematomi	30-60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a scomparsa del dolore e dell'invalidità
Emorragie pericolose per la vita come emorragie intracraniche, emorragie della gola, gravi emorragie addominali	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a scomparsa del pericolo

Chirurgia Minore inclusa l'estrazione dentaria	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno fino a riaggiungimento della guarigione
<i>Maggiore</i>	80-100 (pre- e post- operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a guarigione adeguata della ferita, quindi terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività di fattore VIII al 30-60%

Il suo medico dovrà sempre provvedere a regolare la quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione in base all'efficacia clinica nel suo caso specifico. In determinate circostanze possono essere necessarie quantità maggiori di quelle calcolate, in particolare per quanto riguarda la dose iniziale.

Se sta usando KOGENATE Bayer 250 UI per prevenire le emorragie (profilassi) il suo medico calcolerà la dose per lei. Questa risulterà generalmente nell'intervallo da 20 a 60 UI di octocog alfa per kg di peso corporeo, somministrate a intervalli di 2 o 3 giorni. Tuttavia in alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.

Sebbene il dosaggio possa essere stimato dai calcoli presentati sopra, è vivamente raccomandato che le vengano effettuati appropriati esami di laboratorio del plasma a intervalli regolari, al fine di garantire che siano raggiunti e vengano mantenuti livelli di fattore VIII adeguati. In particolare nel caso di interventi chirurgici importanti è indispensabile un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo delle analisi della coagulazione.

Nel caso in cui il fattore VIII del suo plasma non raggiunga i livelli attesi, oppure se l'emorragia non è sotto controllo dopo un dosaggio apparentemente adeguato, dove essere sospettata la presenza di inibitori del fattore VIII. La presenza di inibitori del fattore VIII dev'essere verificata e quantificata da un medico esperto con appropriate procedure di laboratorio.

Consulti il suo medico qualora abbia l'impressione che gli effetti di KOGENATE Bayer 250 UI siano troppo forti o troppo deboli.

Pazienti con inibitori

Se è stato informato dal suo medico che lei ha sviluppato degli inibitori del fattore VIII è possibile che richieda l'uso di una maggiore quantità di KOGENATE Bayer rispetto alle volte precedenti per controllare un'emorragia. Se tale dosaggio non fosse sufficiente per controllare il sanguinamento il suo medico potrà considerare l'impiego di un prodotto aggiuntivo come un concentrato di fattore VIIa o un concentrato (attivato) del complesso della protrombina. Non aumenti la dose di KOGENATE Bayer che lei usa per controllare l'emorragia senza aver consultato il suo medico. Chieda al suo medico se desidera avere ulteriori informazioni su questo argomento.

Queste terapie devono essere condotte da medici con esperienza nella cura di pazienti con emofilia A.

[Modo e/o via(e) di somministrazione]

KOGENATE Bayer 250 UI dev'essere iniettato per via endovenosa per diversi minuti. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).

[Frequenza della somministrazione]

Il suo medico le dirà con quale frequenza e a quali intervalli di tempo deve esserle somministrato KOGENATE Bayer 250 UI.

[Durata del trattamento]

Di solito, la terapia sostitutiva con KOGENATE Bayer 250 UI è un trattamento a vita.

[Sintomi e modalità d'intervento in caso di dose eccessiva]

Non sono stati riportati sintomi da sovradosaggio di fattore VIII della coagulazione ricombinante. **Se ha usato più KOGENATE Bayer 250 UI di quanto avrebbe dovuto**, informi il suo medico.

[Condotta da seguire nel caso in cui sia stata omessa l'assunzione di una o più dosi]

Se si dimentica di usare KOGENATE Bayer 250 UI:

- Proceda immediatamente con la somministrazione successiva e continui a intervalli regolari come consigliato dal suo medico.
- Non assuma una dose doppia per supplire alle singole dosi dimenticate.

4. POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI

[Descrizione degli effetti collaterali]

Come tutti i medicinali, KOGENATE Bayer 250 UI può avere effetti collaterali.

In rari casi può notare alcuni dei seguenti effetti collaterali dopo la somministrazione di KOGENATE Bayer 250 UI:

- eruzione cutanea/prurito e reazioni locali al sito di iniezione (es. sensazione di bruciore, arrossamento temporaneo)
- reazioni da ipersensibilità (es. oppressione toracica/sensazione generale di malessere, senso di instabilità e nausea, leggera ipotensione che può darle la sensazione di debolezza in posizione eretta).
- alterazione del gusto

Inoltre la possibilità di shock anafilattico non può essere completamente esclusa. Se nota alcuni dei seguenti sintomi durante l'iniezione/infusione:

- oppressione toracica/sensazione generale di malessere
- senso di instabilità
- leggera ipotensione (lieve riduzione della pressione sanguigna che può darle la sensazione di debolezza in posizione eretta)
- nausea

questi sintomi possono rappresentare un precoce avvertimento di ipersensibilità e reazione anafilattica. Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche si deve interrompere immediatamente l'iniezione/infusione. Consulto immediatamente il medico.

Durante gli studi, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti specifici nei confronti della quantità in tracce di proteine murine e proteine di criceto presenti nella preparazione. Tuttavia la possibilità di reazioni allergiche ai componenti della preparazione non può essere completamente esclusa.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nei confronti del fattore VIII (inibitori) è una complicazione nota nel trattamento di soggetti con emofilia A. In studi con preparazioni di fattore VIII ricombinante, lo sviluppo degli inibitori si osserva principalmente in pazienti emofilici precedentemente non trattati. Lei dev'essere costantemente e accuratamente sotto controllo affinché lo sviluppo di anticorpi inibitori sia determinato mediante idonee osservazioni cliniche e indagini di laboratorio.

Se nota la comparsa di qualche effetto collaterale non menzionato in questo foglio illustrativo, ne informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE KOGENATE Bayer 250 UI

[Condizioni di conservazione e data di scadenza]

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

Conservare a temperature comprese tra 2°C e 8°C (in frigorifero). Non congelare. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce. In casi eccezionali può conservare il prodotto confezionato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un singolo periodo di tempo non superiore ai 2 mesi. In questo caso il prodotto scade alla fine del periodo di 2 mesi; lei deve annotare la nuova data di scadenza sulla parte superiore dell'imballaggio esterno.

Non refrigerare la soluzione dopo ricostituzione. La soluzione ricostituita dev'essere usata immediatamente. Questo prodotto dev'essere usato una sola volta, la soluzione non utilizzata dev'essere eliminata.

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulle etichette e sulla scatola.

[Se del caso, avvertimento in merito a segni visibili di deterioramento]

Non usi KOGENATE Bayer 250 UI se nota particelle visibili o se la soluzione è torbida.

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {data}

Altre informazioni

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Bayer s.a.-n.v., Division Pharma

Louizalaan 143 / avenue Louise

B-1050 Bruxelles

Tél: +32-(0)2-5356311

Danmark

Bayer A/S, Pharma

Postboks 2090

Nørgaardsvej 32

DK-2800 Lyngby

Tlf: +45-(0)45-235000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

D-51368 Leverkusen

Tel: +49-(0)214-3051321

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Ακακίων 54α Πολύδροσο

GR-151 25 Μαρούσι – Αθήνα

Τηλ: +30-(0)1-6883700

España

Química Farmacéutica Bayer S.A.

Calle Calabria, 268

Luxembourg/Luxemburg

Bayer s.a.-n.v., Division Pharma

Louizalaan 143 / avenue Louise

B-1050 Bruxelles

Tél: +32-(0)2-5356311

Nederland

Bayer B.V., Divisie Farma

Energieweg 1

NL-3641 RT Mijdrecht

Tel: +31-(0)297-280666

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

BG PH/Regulatory Affairs

Lerchenfelder Gürtel 9 – 11

A-1164 Wien

Tel: +43-(0)1-711462581

Portugal

Bayer Portugal S.A., Divisão Farmacéutica

Rua da Quinta do Pinheiro, 5

P-2795-653 Carnaxide

Tel: +351-(0)21-4164248

Suomi/Finland

Bayer Oy

Lääkeosasto / Läkemedelsavdelningen

E-08029 Barcelona
Tel: +34-93-4956500

France

Bayer Pharma
13, rue Jean Jaurès
F-92807 Puteaux Cedex
Tél: +33-(0)1-49065864

Ireland

Bayer plc, Pharmaceutical Division
Bayer House
Strawberry Hill, Newbury
Berkshire RG14 1JA
UK
Tel: +44-(0)1635-563000

Italia

Bayer S.p.A.
Viale Certosa 130
I-20156 Milano
Tel: +39-02-39781

PL/PB 13, Suomalaistentie 7
FIN-02271 Espoo / Esbo
Puh/Tfn: +358-(0)9-887887

Sverige

Bayer AB, Affärsområde Farma
Box 5237
Drakegatan 1
S-402 24 Göteborg
Tfn: +46-(0)31-839800

United Kingdom

Bayer plc, Pharmaceutical Division
Bayer House
Strawberry Hill, Newbury
Berkshire RG14 1JA
Tel: +44-(0)1635-563000

1.4.1.6. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al suo medico o al suo farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è KOGENATE Bayer 500 UI e a che cosa serve
2. Prima di usare KOGENATE Bayer 500 UI
3. Come usare KOGENATE Bayer 500 UI
4. Possibili effetti collaterali
5. Come conservare KOGENATE Bayer 500 UI

[denominazione del medicinale]

KOGENATE Bayer 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

[Indicazione completa del(i) principio(i) attivo(i) e degli eccipienti]

Polvere

Il principio attivo è il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa).

Gli eccipienti sono glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina e saccarosio.

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

[Nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti, se diversi]

Bayer AG

D-51368 Leverkusen

Germania

1. CHE COS'È KOGENATE Bayer 500 UI E A CHE COSA SERVE

[Forma farmaceutica e contenuto, categoria farmacoterapeutica]

Un flaconcino di polvere per soluzione iniettabile contiene nominalmente 500 UI (UI significa Unità Internazionali) di octocog alfa. Dopo ricostituzione con il volume appropriato di solvente (acqua per preparazioni iniettabili) ogni flaconcino contiene 200 UI/ml di octocog alfa.

Categoria farmacoterapeutica: fattore VIII della coagulazione del sangue (Codice ATC: B02B D02).

[Indicazioni terapeutiche]

Trattamento e profilassi dell'emorragia in pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non è indicata nella malattia di von Willebrand.

2. PRIMA DI USARE KOGENATE Bayer 500 UI

[Elenco delle informazioni necessarie prima dell'assunzione del medicinale]

[Controindicazioni]

Non usi KOGENATE Bayer 500 UI in caso di ipersensibilità (allergia) a octocog alfa, alle proteine murine o di criceto o ad uno degli eccipienti di KOGENATE Bayer 500 UI.

Se non è sicuro riguardo a questo consulti il suo medico.

[Opportune precauzioni di impiego; avvertenze speciali]

Faccia particolare attenzione con **KOGENATE Bayer 500 UI** poiché ci sono rare possibilità che lei possa manifestare una reazione anafilattica (una reazione allergica grave, improvvisa). Se lei avvertisse senso di oppressione toracica, sensazione di stordimento, malessere o sensazione di debolezza, oppure senso di instabilità in posizione eretta, potrebbe trattarsi di una reazione allergica a KOGENATE Bayer 500 UI. Se questo avvenisse sospenda immediatamente la somministrazione del prodotto e consulti un medico.

Il medico potrebbe voler eseguire esami per assicurarsi che la dose che sta assumendo di KOGENATE Bayer 500 UI sia sufficiente per raggiungere e mantenere livelli adeguati di fattore VIII.

Se la sua emorragia non viene controllata dalla somministrazione di KOGENATE Bayer 500 UI, consulti immediatamente il suo medico. Potrebbe aver sviluppato inibitori del fattore VIII ed il suo medico potrebbe voler eseguire esami per confermare questa eventualità.

Gli inibitori del fattore VIII sono anticorpi nel sangue che bloccano il fattore VIII che lei sta usando. Questo rende il fattore VIII meno efficace nel controllare l'emorragia.

[Uso in gravidanza e allattamento]

Gravidanza e allattamento

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne non esiste esperienza sull'uso di KOGENATE Bayer 500 UI durante la gravidanza e l'allattamento.

Quindi, se lei è una paziente in stato di gravidanza o allatta al seno, consulti il suo medico prima di usare questo prodotto.

[Effetti sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari]

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

[Interazioni con altri medicinali]

Uso di altri medicinali:

Non sono conosciute interazioni con altri medicinali. Tuttavia informi il suo medico o il suo farmacista se sta assumendo o ha assunto recentemente altri medicinali, anche non prescritti.

3. COME USARE KOGENATE Bayer 500 UI

[Istruzioni per una corretta utilizzazione]

KOGENATE Bayer 500 UI è previsto solo per la somministrazione endovenosa e dev'essere somministrato immediatamente dopo la ricostituzione. Nel corso della ricostituzione e somministrazione sono richieste condizioni di asepsi (cioè pulizia ed assenza di germi). Per la ricostituzione e la somministrazione usi solo i dispositivi forniti con ogni confezione di KOGENATE Bayer 500 UI. KOGENATE Bayer 500 UI non dev'essere miscelato con altre soluzioni per infusione. Segua scrupolosamente le indicazioni fornite dal suo medico ed utilizzi le seguenti indicazioni come guida:

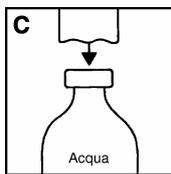
1. Lavarsi accuratamente le mani con sapone ed acqua calda.
2. Portare a temperatura ambiente, scaldandoli tra le mani, entrambi i flaconcini chiusi (non devono superare i 37 °C).



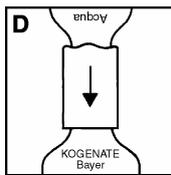
3. Rimuovere la capsula protettiva dai flaconcini, poi disinfettare ciascuno dei due tappi di gomma con un diverso tampone sterile (A) (o usare uno spray antisettico).



4. Tenere il flaconcino con l'acqua diritto, connettere il dispositivo di collegamento (B) con il bordo ondulato rivolto verso il flaconcino (C) e premere a fondo.

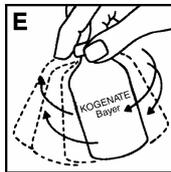


5. Lasciando connessi il flaconcino ed il dispositivo di collegamento, capovolgere entrambi, posizionarli sul flaconcino della polvere e premere a fondo immediatamente (D). Tenere insieme tutti e tre gli elementi ed aspettare fino a quando l'acqua sia stata tutta attratta nel flaconcino del concentrato grazie al vuoto esistente.

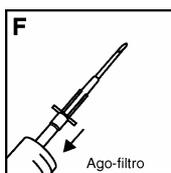


6. Rimuovere e scartare il flaconcino del solvente ed il dispositivo di collegamento.

7. Ruotare delicatamente fino a completa dissoluzione di tutto il materiale (E). Non agitare il flaconcino. Assicurarsi che la polvere sia sciolta completamente. Non usare soluzioni contenenti particelle visibili o che siano torbide.



8. Applicare l'ago-filtro alla siringa (F). Tirare indietro lo stantuffo fino alla tacca di 3 ml. Inserire l'ago nel flaconcino della soluzione, forando il tappo e spingere lo stantuffo completamente in avanti per iniettare aria nel flaconcino.



9. Tenere il flaconcino diritto sul filtro e sulla siringa, (G). Riempire la siringa lentamente e dolcemente per aspirazione tramite lo stantuffo. Assicurarsi che la soluzione sia stata interamente aspirata nella siringa.

10. Applicare un laccio emostatico.

11. Determinare il punto per l'iniezione e prepararlo in modo antisettico.

12. Pungere la vena e assicurare il set per l'iniezione in vena con un cerotto.

13. Lasciando lo stantuffo in posizione, rimuovere la siringa dall'ago-filtro (quest'ultimo può rimanere attaccato al flaconcino). Collegare la siringa al set per l'iniezione in vena e assicurarsi che non entri sangue nella siringa.



14. Rimuovere il laccio emostatico.

15. Iniettare la soluzione in vena per parecchi minuti, controllando la posizione dell'ago. La velocità di somministrazione dev'essere determinata sulla base del benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).

16. Se è necessario somministrare una dose ulteriore, usare una nuova siringa col prodotto ricostituito come descritto precedentemente.

17. Se non è richiesta una dose aggiuntiva, rimuovere il set per l'iniezione in vena e la siringa. Tenere premuto un tampone sul sito dell'iniezione per circa 2 minuti, col braccio del paziente disteso. Infine applicare una piccola medicazione compressiva sulla ferita.

[Posologia]

La quantità di KOGENATE Bayer 500 UI che lei deve usare e la frequenza delle somministrazioni dipendono da diversi fattori quali: il suo peso, la gravità della sua emofilia, la localizzazione e l'entità dell'emorragia, la quantità di inibitori del fattore VIII che può avere sviluppato e i livelli richiesti di fattore VIII.

Il suo medico calcolerà la dose di KOGENATE Bayer 500 UI e quanto frequentemente lo deve usare per ottenere il livello necessario di attività del fattore VIII nel sangue. Il suo medico calcolerà la quantità necessaria alle sue particolari esigenze utilizzando le formule seguenti.

I. UI necessarie = peso corporeo (kg) x aumento desiderato di fattore VIII (% della norma) x 0,5

II. Aumento di fattore VIII atteso (% della norma) = $\frac{2 \times \text{UI somministrate}}{\text{peso corporeo (kg)}}$

peso corporeo (kg)

La tabella seguente fornisce una guida per i livelli ematici minimi di fattore VIII. Nel caso degli eventi emorragici sottoelencati l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente:

1.4.1.7. Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia Emartrosi o emorragie muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale	20-40	Ripetere ogni 12-24 ore. Per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico come indicato dal dolore o si è raggiunta la guarigione
Emartrosi o emorragie muscolari più estese, o ematomi	30-60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a scomparsa del dolore e dell'invalidità
Emorragie pericolose per la vita come emorragie intracraniche, emorragie della gola, gravi emorragie addominali	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a scomparsa del pericolo

Chirurgia Minore inclusa l'estrazione dentaria	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno fino a riaggiungimento della guarigione
<i>Maggiore</i>	80-100 (pre- e post- operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a guarigione adeguata della ferita, quindi terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività di fattore VIII al 30-60%

Il suo medico dovrà sempre provvedere a regolare la quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione in base all'efficacia clinica nel suo caso specifico. In determinate circostanze possono essere necessarie quantità maggiori di quelle calcolate, in particolare per quanto riguarda la dose iniziale.

Se sta usando KOGENATE Bayer 500 UI per prevenire le emorragie (profilassi) il suo medico calcolerà la dose per lei. Questa risulterà generalmente nell'intervallo da 20 a 60 UI di octocog alfa per kg di peso corporeo, somministrate a intervalli di 2 o 3 giorni. Tuttavia in alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.

Sebbene il dosaggio possa essere stimato dai calcoli presentati sopra, è vivamente raccomandato che le vengano effettuati appropriati esami di laboratorio del plasma a intervalli regolari, al fine di garantire che siano raggiunti e vengano mantenuti livelli di fattore VIII adeguati. In particolare nel caso di interventi chirurgici importanti è indispensabile un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo delle analisi della coagulazione.

Nel caso in cui il fattore VIII del suo plasma non raggiunga i livelli attesi, oppure se l'emorragia non è sotto controllo dopo un dosaggio apparentemente adeguato, deve essere sospettata la presenza di inibitori del fattore VIII. La presenza di inibitori del fattore VIII dev'essere verificata e quantificata da un medico esperto con appropriate procedure di laboratorio.

Consulti il suo medico qualora abbia l'impressione che gli effetti di KOGENATE Bayer 500 UI siano troppo forti o troppo deboli.

Pazienti con inibitori

Se è stato informato dal suo medico che lei ha sviluppato degli inibitori del fattore VIII è possibile che richieda l'uso di una maggiore quantità di KOGENATE Bayer rispetto alle volte precedenti per controllare un'emorragia. Se tale dosaggio non fosse sufficiente per controllare il sanguinamento il suo medico potrà considerare l'impiego di un prodotto aggiuntivo come un concentrato di fattore VIIa o un concentrato (attivato) del complesso della protrombina. Non aumenti la dose di KOGENATE Bayer che lei usa per controllare l'emorragia senza aver consultato il suo medico. Chieda al suo medico se desidera avere ulteriori informazioni su questo argomento.

Queste terapie devono essere condotte da medici con esperienza nella cura di pazienti con emofilia A.

[Modo e/o via(e) di somministrazione]

KOGENATE Bayer 500 UI dev'essere iniettato per via endovenosa per diversi minuti. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).

[Frequenza della somministrazione]

Il suo medico le dirà con quale frequenza e a quali intervalli di tempo deve esserle somministrato KOGENATE Bayer 500 UI.

[Durata del trattamento]

Di solito, la terapia sostitutiva con KOGENATE Bayer 500 UI è un trattamento a vita.

[Sintomi e modalità d'intervento in caso di dose eccessiva]

Non sono stati riportati sintomi da sovradosaggio di fattore VIII della coagulazione ricombinante. **Se ha usato più KOGENATE Bayer 500 UI di quanto avrebbe dovuto**, informi il suo medico.

[Condotta da seguire nel caso in cui sia stata omessa l'assunzione di una o più dosi]

Se si dimentica di usare KOGENATE Bayer 500 UI:

- Proceda immediatamente con la somministrazione successiva e continui a intervalli regolari come consigliato dal suo medico.
- Non assuma una dose doppia per supplire alle singole dosi dimenticate.

4. POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI

[Descrizione degli effetti collaterali]

Come tutti i medicinali, KOGENATE Bayer 500 UI può avere effetti collaterali.

In rari casi può notare alcuni dei seguenti effetti collaterali dopo la somministrazione di KOGENATE Bayer 500 UI:

- eruzione cutanea/prurito e reazioni locali al sito di iniezione (es. sensazione di bruciore, arrossamento temporaneo)
- reazioni da ipersensibilità (es. oppressione toracica/sensazione generale di malessere, senso di instabilità e nausea, leggera ipotensione che può darle la sensazione di debolezza in posizione eretta).
- alterazione del gusto

Inoltre la possibilità di shock anafilattico non può essere completamente esclusa. Se nota alcuni dei seguenti sintomi durante l'iniezione/infusione:

- oppressione toracica/sensazione generale di malessere
- senso di instabilità
- leggera ipotensione (lieve riduzione della pressione sanguigna che può darle la sensazione di debolezza in posizione eretta)
- nausea

questi sintomi possono rappresentare un precoce avvertimento di ipersensibilità e reazione anafilattica. Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche si deve interrompere immediatamente l'iniezione/infusione. Consulti immediatamente il medico.

Durante gli studi, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti specifici nei confronti della quantità in tracce di proteine murine e proteine di criceto presenti nella preparazione. Tuttavia la possibilità di reazioni allergiche ai componenti della preparazione non può essere completamente esclusa.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nei confronti del fattore VIII (inibitori) è una complicazione nota nel trattamento di soggetti con emofilia A. In studi con preparazioni di fattore VIII ricombinante, lo sviluppo degli inibitori si osserva principalmente in pazienti emofilici precedentemente non trattati. Lei dev'essere costantemente e accuratamente sotto controllo affinché lo sviluppo di anticorpi inibitori sia determinato mediante idonee osservazioni cliniche e indagini di laboratorio.

Se nota la comparsa di qualche effetto collaterale non menzionato in questo foglio illustrativo, ne informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE KOGENATE Bayer 500 UI

[Condizioni di conservazione e data di scadenza]

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

Conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero). Non congelare. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce. In casi eccezionali può conservare il prodotto confezionato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore ai 2 mesi. In questo caso il prodotto scade alla fine del periodo di 2 mesi; lei deve annotare la nuova data di scadenza sulla parte superiore dell'imballaggio esterno.

Non refrigerare la soluzione dopo ricostituzione. La soluzione ricostituita dev'essere usata immediatamente. Questo prodotto dev'essere usato una sola volta, la soluzione non utilizzata dev'essere eliminata.

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulle etichette e sulla scatola.

[Se del caso, avvertimento in merito a segni visibili di deterioramento]

Non usi KOGENATE Bayer 500 UI se nota particelle visibili o se la soluzione è torbida.

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {data}

Altre informazioni

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Bayer s.a.-n.v., Division Pharma
Louizalaan 143 / avenue Louise
B-1050 Bruxelles
Tél: +32-(0)2-5356311

Danmark

Bayer A/S, Pharma
Postboks 2090
Nørgaardsvej 32
DK-2800 Lyngby
Tlf: +45-(0)45-235000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
D-51368 Leverkusen
Tel: +49-(0)214-3051321

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Ακακίων 54α Πολύδροσο
GR-151 25 Μαρούσι – Αθήνα
Τηλ: +30-(0)1-6883700

España

Química Farmacéutica Bayer S.A.
Calle Calabria, 268

Luxembourg/Luxemburg

Bayer s.a.-n.v., Division Pharma
Louizalaan 143 / avenue Louise
B-1050 Bruxelles
Tél: +32-(0)2-5356311

Nederland

Bayer B.V., Divisie Farma
Energieweg 1
NL-3641 RT Mijdrecht
Tel: +31-(0)297-280666

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
BG PH/Regulatory Affairs
Lerchenfelder Gürtel 9 – 11
A-1164 Wien
Tel: +43-(0)1-711462581

Portugal

Bayer Portugal S.A., Divisão Farmacéutica
Rua da Quinta do Pinheiro, 5
P-2795-653 Carnaxide
Tel: +351-(0)21-4164248

Suomi/Finland

Bayer Oy
Lääkeosasto / Läkemedelsavdelningen

E-08029 Barcelona
Tel: +34-93-4956500

France

Bayer Pharma
13, rue Jean Jaurès
F-92807 Puteaux Cedex
Tél: +33-(0)1-49065864

Ireland

Bayer plc, Pharmaceutical Division
Bayer House
Strawberry Hill, Newbury
Berkshire RG14 1JA
UK
Tel: +44-(0)1635-563000

Italia

Bayer S.p.A.
Viale Certosa 130
I-20156 Milano
Tel: +39-02-39781

PL/PB 13, Suomalaistentie 7
FIN-02271 Espoo / Esbo
Puh/Tfn: +358-(0)9-887887

Sverige

Bayer AB, Affärsområde Farma
Box 5237
Drakegatan 1
S-402 24 Göteborg
Tfn: +46-(0)31-839800

United Kingdom

Bayer plc, Pharmaceutical Division
Bayer House
Strawberry Hill, Newbury
Berkshire RG14 1JA
Tel: +44-(0)1635-563000

1.4.1.8. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Legga attentamente questo foglio prima di iniziare a usare il medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al suo medico o al suo farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è KOGENATE Bayer 1000 UI e a che cosa serve
2. Prima di usare KOGENATE Bayer 1000 UI
3. Come usare KOGENATE Bayer 1000 UI
4. Possibili effetti collaterali
5. Come conservare KOGENATE Bayer 1000 UI

[denominazione del medicinale]

KOGENATE Bayer 1000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

[Indicazione completa del(i) principio(i) attivo(i) e degli eccipienti]

Polvere

Il principio attivo è il fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa).

Gli eccipienti sono glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina e saccarosio.

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

[Nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti, se diversi]

Bayer AG

D-51368 Leverkusen

Germania

1. CHE COS'È KOGENATE Bayer 1000 UI E A CHE COSA SERVE

[Forma farmaceutica e contenuto, categoria farmacoterapeutica]

Un flaconcino di polvere per soluzione iniettabile contiene nominalmente 1000 UI (UI significa Unità Internazionali) di octocog alfa. Dopo ricostituzione con il volume appropriato di solvente (acqua per preparazioni iniettabili) ogni flaconcino contiene 400 UI/ml di octocog alfa.

Categoria farmacoterapeutica: fattore VIII della coagulazione del sangue (Codice ATC: B02B D02).

[Indicazioni terapeutiche]

Trattamento e profilassi dell'emorragia in pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non è indicata nella malattia di von Willebrand.

2. PRIMA DI USARE KOGENATE Bayer 1000 UI

[Elenco delle informazioni necessarie prima dell'assunzione del medicinale]

[Controindicazioni]

Non usi KOGENATE Bayer 1000 UI in caso di ipersensibilità (allergia) a octocog alfa, alle proteine murine o di criceto o ad uno degli eccipienti di KOGENATE Bayer 1000 UI.

Se non è sicuro riguardo a questo consulti il suo medico.

[Opportune precauzioni di impiego; avvertenze speciali]

Faccia particolare attenzione con **KOGENATE Bayer 1000 UI** poiché ci sono rare possibilità che lei possa manifestare una reazione anafilattica (una reazione allergica grave, improvvisa). Se lei avvertisse senso di oppressione toracica, sensazione di stordimento, malessere o sensazione di debolezza, oppure senso di instabilità in posizione eretta, potrebbe trattarsi di una reazione allergica a KOGENATE Bayer 1000 UI. Se questo avvenisse sospenda immediatamente la somministrazione del prodotto e consulti un medico.

Il medico potrebbe voler eseguire esami per assicurarsi che la dose che sta assumendo di KOGENATE Bayer 1000 UI sia sufficiente per raggiungere e mantenere livelli adeguati di fattore VIII.

Se la sua emorragia non viene controllata dalla somministrazione di KOGENATE Bayer 1000 UI, consulti immediatamente il suo medico. Potrebbe aver sviluppato inibitori del fattore VIII ed il suo medico potrebbe voler eseguire esami per confermare questa eventualità.

Gli inibitori del fattore VIII sono anticorpi nel sangue che bloccano il fattore VIII che lei sta usando. Questo rende il fattore VIII meno efficace nel controllare l'emorragia.

[Uso in gravidanza e allattamento]

Gravidanza e allattamento

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne non esiste esperienza sull'uso di KOGENATE Bayer 1000 UI durante la gravidanza e l'allattamento.

Quindi, se lei è una paziente in stato di gravidanza o allatta al seno, consulti il suo medico prima di usare questo prodotto.

[Effetti sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari]

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

[Interazioni con altri medicinali]

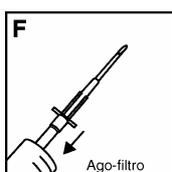
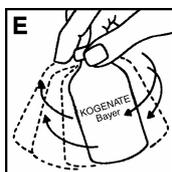
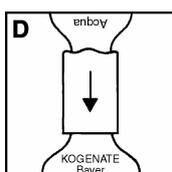
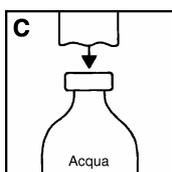
Uso di altri medicinali:

Non sono conosciute interazioni con altri medicinali. Tuttavia informi il suo medico o il suo farmacista se sta assumendo o ha assunto recentemente altri medicinali, anche non prescritti.

3. COME USARE KOGENATE Bayer 1000 UI

[Istruzioni per una corretta utilizzazione]

KOGENATE Bayer 1000 UI è previsto solo per la somministrazione endovenosa e dev'essere somministrato immediatamente dopo la ricostituzione. Nel corso della ricostituzione e somministrazione sono richieste condizioni di asepsi (cioè pulizia ed assenza di germi). Per la ricostituzione e la somministrazione usi solo i dispositivi forniti con ogni confezione di KOGENATE Bayer 1000 UI. KOGENATE Bayer 1000 UI non dev'essere miscelato con altre soluzioni per infusione. Segua scrupolosamente le indicazioni fornite dal suo medico ed utilizzi le seguenti indicazioni come guida:



1. Lavarsi accuratamente le mani con sapone ed acqua calda.
 2. Portare a temperatura ambiente, scaldandoli tra le mani, entrambi i flaconcini chiusi (non devono superare i 37 °C).
 3. Rimuovere la capsula protettiva dai flaconcini, poi disinfettare ciascuno dei due tappi di gomma con un diverso tampone sterile (A) (o usare uno spray antisettico).
 4. Tenere il flaconcino con l'acqua diritto, connettere il dispositivo di collegamento (B) con il bordo ondulato rivolto verso il flaconcino (C) e premere a fondo.
 5. Lasciando connessi il flaconcino ed il dispositivo di collegamento, capovolgere entrambi, posizionarli sul flaconcino della polvere e premere a fondo immediatamente (D). Tenere insieme tutti e tre gli elementi ed aspettare fino a quando l'acqua sia stata tutta attratta nel flaconcino del concentrato grazie al vuoto esistente.
 6. Rimuovere e scartare il flaconcino del solvente ed il dispositivo di collegamento.
 7. Ruotare delicatamente fino a completa dissoluzione di tutto il materiale (E). Non agitare il flaconcino. Assicurarsi che la polvere sia sciolta completamente. Non usare soluzioni contenenti particelle visibili o che siano torbide.
 8. Applicare l'ago-filtro alla siringa (F). Tirare indietro lo stantuffo fino alla tacca di 3 ml. Inserire l'ago nel flaconcino della soluzione, forando il tappo e spingere lo stantuffo completamente in avanti per iniettare aria nel flaconcino.
 9. Tenere il flaconcino diritto sul filtro e sulla siringa, (G). Riempire la siringa lentamente e dolcemente per aspirazione tramite lo stantuffo. Assicurarsi che la soluzione sia stata interamente aspirata nella siringa.
 10. Applicare un laccio emostatico.
 11. Determinare il punto per l'iniezione e prepararlo in modo antisettico.
 12. Pungere la vena e assicurare il set per l'iniezione in vena con un cerotto.
 13. Lasciando lo stantuffo in posizione, rimuovere la siringa dall'ago-filtro (quest'ultimo può rimanere attaccato al flaconcino). Collegare la siringa al set per l'iniezione in vena e assicurarsi che non entri sangue nella siringa.
 14. Rimuovere il laccio emostatico.
 15. Iniettare la soluzione in vena per parecchi minuti, controllando la posizione dell'ago. La velocità di somministrazione dev'essere determinata sulla base del benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).
16. Se è necessario somministrare una dose ulteriore, usare una nuova siringa col prodotto ricostituito come descritto precedentemente.
17. Se non è richiesta una dose aggiuntiva, rimuovere il set per l'iniezione in vena e la siringa. Tenere premuto un tampone sul sito dell'iniezione per circa 2 minuti, col braccio del paziente disteso. Infine applicare una piccola medicazione compressiva sulla ferita.

[Posologia]

La quantità di KOGENATE Bayer 1000 UI che lei deve usare e la frequenza delle somministrazioni dipendono da diversi fattori quali: il suo peso, la gravità della sua emofilia, la localizzazione e l'entità dell'emorragia, la quantità di inibitori del fattore VIII che può avere sviluppato e i livelli richiesti di fattore VIII.

Il suo medico calcolerà la dose di KOGENATE Bayer 1000 UI e quanto frequentemente lo deve usare per ottenere il livello necessario di attività del fattore VIII nel sangue. Il suo medico calcolerà la quantità necessaria alle sue particolari esigenze utilizzando le formule seguenti.

I. UI necessarie = peso corporeo (kg) x aumento desiderato di fattore VIII (% della norma) x 0,5

II. Aumento di fattore VIII atteso (% della norma) = $\frac{2 \times \text{UI somministrate}}{\text{peso corporeo (kg)}}$

peso corporeo (kg)

La tabella seguente fornisce una guida per i livelli ematici minimi di fattore VIII. Nel caso degli eventi emorragici sottoelencati l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente:

1.4.1.9. Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dl)	Frequenza di somministrazione (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia Ematrosi o emorragie muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale	20-40	Ripetere ogni 12-24 ore. Per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico come indicato dal dolore o si è raggiunta la guarigione
Ematrosi o emorragie muscolari più estese, o ematomi	30-60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a scomparsa del dolore e dell'invalidità
Emorragie pericolose per la vita come emorragie intracraniche, emorragie della gola, gravi emorragie addominali	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a scomparsa del pericolo

Chirurgia Minore inclusa l'estrazione dentaria	30-60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno fino a riaggiungimento della guarigione
<i>Maggiore</i>	80-100 (pre- e post- operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a guarigione adeguata della ferita, quindi terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere l'attività di fattore VIII al 30-60%

Il suo medico dovrà sempre provvedere a regolare la quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione in base all'efficacia clinica nel suo caso specifico. In determinate circostanze possono essere necessarie quantità maggiori di quelle calcolate, in particolare per quanto riguarda la dose iniziale.

Se sta usando KOGENATE Bayer 1000 UI per prevenire le emorragie (profilassi) il suo medico calcolerà la dose per lei. Questa risulterà generalmente nell'intervallo da 20 a 60 UI di octocog alfa per kg di peso corporeo, somministrate a intervalli di 2 o 3 giorni. Tuttavia in alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.

Sebbene il dosaggio possa essere stimato dai calcoli presentati sopra, è vivamente raccomandato che le vengano effettuati appropriati esami di laboratorio del plasma a intervalli regolari, al fine di garantire che siano raggiunti e vengano mantenuti livelli di fattore VIII adeguati. In particolare nel caso di interventi chirurgici importanti è indispensabile un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo delle analisi della coagulazione.

Nel caso in cui il fattore VIII del suo plasma non raggiunga i livelli attesi, oppure se l'emorragia non è sotto controllo dopo un dosaggio apparentemente adeguato, deve essere sospettata la presenza di inibitori del fattore VIII. La presenza di inibitori del fattore VIII dev'essere verificata e quantificata da un medico esperto con appropriate procedure di laboratorio.

Consulti il suo medico qualora abbia l'impressione che gli effetti di KOGENATE Bayer 1000 UI siano troppo forti o troppo deboli.

Pazienti con inibitori

Se è stato informato dal suo medico che lei ha sviluppato degli inibitori del fattore VIII è possibile che richieda l'uso di una maggiore quantità di KOGENATE Bayer rispetto alle volte precedenti per controllare un'emorragia. Se tale dosaggio non fosse sufficiente per controllare il sanguinamento il suo medico potrà considerare l'impiego di un prodotto aggiuntivo come un concentrato di fattore VIIa o un concentrato (attivato) del complesso della protrombina. Non aumenti la dose di KOGENATE Bayer che lei usa per controllare l'emorragia senza aver consultato il suo medico. Chieda al suo medico se desidera avere ulteriori informazioni su questo argomento.

Queste terapie devono essere condotte da medici con esperienza nella cura di pazienti con emofilia A.

[Modo e/o via(e) di somministrazione]

KOGENATE Bayer 1000 UI dev'essere iniettato per via endovenosa per diversi minuti. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 ml/min).

[Frequenza della somministrazione]

Il suo medico le dirà con quale frequenza e a quali intervalli di tempo deve esserle somministrato KOGENATE Bayer 1000 UI.

[Durata del trattamento]

Di solito, la terapia sostitutiva con KOGENATE Bayer 1000 UI è un trattamento a vita.

[Sintomi e modalità d'intervento in caso di dose eccessiva]

Non sono stati riportati sintomi da sovradosaggio di fattore VIII della coagulazione ricombinante. **Se ha usato più KOGENATE Bayer 1000 UI di quanto avrebbe dovuto**, informi il suo medico.

[Condotta da seguire nel caso in cui sia stata omessa l'assunzione di una o più dosi]

Se si dimentica di usare KOGENATE Bayer 1000 UI:

- Proceda immediatamente con la somministrazione successiva e continui a intervalli regolari come consigliato dal suo medico.
- Non assuma una dose doppia per supplire alle singole dosi dimenticate.

4. POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI

[Descrizione degli effetti collaterali]

Come tutti i medicinali, KOGENATE Bayer 1000 UI può avere effetti collaterali.

In rari casi può notare alcuni dei seguenti effetti collaterali dopo la somministrazione di KOGENATE Bayer 1000 UI:

- eruzione cutanea/prurito e reazioni locali al sito di iniezione (es. sensazione di bruciore, arrossamento temporaneo)
- reazioni da ipersensibilità (es. oppressione toracica/sensazione generale di malessere, senso di instabilità e nausea, leggera ipotensione che può darle la sensazione di debolezza in posizione eretta).
- alterazione del gusto

Inoltre la possibilità di shock anafilattico non può essere completamente esclusa. Se nota alcuni dei seguenti sintomi durante l'iniezione/infusione:

- oppressione toracica/sensazione generale di malessere
- senso di instabilità
- leggera ipotensione (lieve riduzione della pressione sanguigna che può darle la sensazione di debolezza in posizione eretta)
- nausea

questi sintomi possono rappresentare un precoce avvertimento di ipersensibilità e reazione anafilattica. Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche si deve interrompere immediatamente l'iniezione/infusione. Consulti immediatamente il medico.

Durante gli studi, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti specifici nei confronti della quantità in tracce di proteine murine e proteine di criceto presenti nella preparazione. Tuttavia la possibilità di reazioni allergiche ai componenti della preparazione non può essere completamente esclusa.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti nei confronti del fattore VIII (inibitori) è una complicazione nota nel trattamento di soggetti con emofilia A. In studi con preparazioni di fattore VIII ricombinante, lo sviluppo degli inibitori si osserva principalmente in pazienti emofilici precedentemente non trattati. Lei dev'essere costantemente e accuratamente sotto controllo affinché lo sviluppo di anticorpi inibitori sia determinato mediante idonee osservazioni cliniche e indagini di laboratorio.

Se nota la comparsa di qualche effetto collaterale non menzionato in questo foglio illustrativo, ne informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE KOGENATE Bayer 1000 UI

[Condizioni di conservazione e data di scadenza]

Tenere fuori della portata e della vista dei bambini.

Conservare a temperature comprese tra 2 °C e 8 °C (in frigorifero). Non congelare. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce. In casi eccezionali può conservare il prodotto confezionato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un singolo periodo di tempo non superiore ai 2 mesi. In questo caso il prodotto scade alla fine del periodo di 2 mesi; lei deve annotare la nuova data di scadenza sulla parte superiore dell'imballaggio esterno.

Non refrigerare la soluzione dopo ricostituzione. La soluzione ricostituita dev'essere usata immediatamente. Questo prodotto dev'essere usato una sola volta, la soluzione non utilizzata dev'essere eliminata.

Non utilizzare dopo la data di scadenza riportata sulle etichette e sulla scatola.

[Se del caso, avvertimento in merito a segni visibili di deterioramento]

Non usi KOGENATE Bayer 1000 UI se nota particelle visibili o se la soluzione è torbida.

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {data}

Altre informazioni

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Bayer s.a.-n.v., Division Pharma
Louizalaan 143 / avenue Louise
B-1050 Bruxelles
Tél: +32-(0)2-5356311

Danmark

Bayer A/S, Pharma
Postboks 2090
Nørgaardsvej 32
DK-2800 Lyngby
Tlf: +45-(0)45-235000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
D-51368 Leverkusen
Tel: +49-(0)214-3051321

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Ακακίων 54α Πολύδροσο
GR-151 25 Μαρούσι – Αθήνα
Τηλ: +30-(0)1-6883700

España

Química Farmacéutica Bayer S.A.
Calle Calabria, 268

Luxembourg/Luxemburg

Bayer s.a.-n.v., Division Pharma
Louizalaan 143 / avenue Louise
B-1050 Bruxelles
Tél: +32-(0)2-5356311

Nederland

Bayer B.V., Divisie Farma
Energieweg 1
NL-3641 RT Mijdrecht
Tel: +31-(0)297-280666

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
BG PH/Regulatory Affairs
Lerchenfelder Gürtel 9 – 11
A-1164 Wien
Tel: +43-(0)1-711462581

Portugal

Bayer Portugal S.A., Divisão Farmacéutica
Rua da Quinta do Pinheiro, 5
P-2795-653 Carnaxide
Tel: +351-(0)21-4164248

Suomi/Finland

Bayer Oy
Lääkeosasto / Läkemedelsavdelningen

E-08029 Barcelona
Tel: +34-93-4956500

France

Bayer Pharma
13, rue Jean Jaurès
F-92807 Puteaux Cedex
Tél: +33-(0)1-49065864

Ireland

Bayer plc, Pharmaceutical Division
Bayer House
Strawberry Hill, Newbury
Berkshire RG14 1JA
UK
Tel: +44-(0)1635-563000

Italia

Bayer S.p.A.
Viale Certosa 130
I-20156 Milano
Tel: +39-02-39781

PL/PB 13, Suomalaistentie 7
FIN-02271 Espoo / Esbo
Puh/Tfn: +358-(0)9-887887

Sverige

Bayer AB, Affärsområde Farma
Box 5237
Drakegatan 1
S-402 24 Göteborg
Tfn: +46-(0)31-839800

United Kingdom

Bayer plc, Pharmaceutical Division
Bayer House
Strawberry Hill, Newbury
Berkshire RG14 1JA
Tel: +44-(0)1635-563000