

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

KOGENATE Bayer 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Minden injekciós üveg névlegesen 250/500/1000/2000/3000 NE humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

A humán VIII. véralvadási faktort rekombináns DNS-technológiával (rDNS) kölyökhörcsög vesesejtjeiből nyerik, amelyek a humán VIII. faktor génjét tartalmazzák.

Egy ml KOGENATE Bayer 250 NE az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 100 NE (250 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 500 NE az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 200 NE (500 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 1000 NE az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 400 NE (1000 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 2000 NE az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 400 NE (2000 NE/5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 3000 NE az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 600 NE (3000 NE/5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

A hatáserősséget (NE) az FDA Mega szabvánnyal szemben egyszintes alvadási vizsgálattal határozzák meg, amit a WHO Nemzetközi Egységben (NE) megadott szabványával szemben kalibráltak.

A KOGENATE Bayer fajlagos aktivitásának hozzávetőleges értéke 4000 NE/mg fehérje.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Por és oldószer oldatos injekcióhoz. (Bio-Set eszköz)

Por: száraz, fehér vagy kissé sárgás színű por vagy pogácsa.

Oldószer: injekcióhoz való víz, tiszta, színtelen oldat.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

Vérzés kezelése vagy prophylaxisa A-típusú haemophilia (VIII. faktor congenitalis hiánya) esetén. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

Ez a készítmény felnőttek, serdülők, illetve bármely korcsoportba tartozó gyermekek számára javallott.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

### Adagolás

A VIII. faktor beadott egységeinek száma Nemzetközi Egységben (NE) vannak kifejezve, amely a WHOérvényben levő, VIII. faktor készítményekre vonatkozó szabványához kapcsolódik. A VIII. faktor aktivitását a plazmában százalékban (a normál emberi plazmához viszonyítva), vagy Nemzetközi Egységben (a plazmában lévő VIII. faktorra vonatkozó nemzetközi szabványhoz viszonyítva) fejezik ki.

A VIII. faktor aktivitásának egy Nemzetközi Egysége (NE) megfelel egy ml normál emberi plazmában lévő VIII. faktor mennyiségének.

### *Szükség szerinti kezelés*

A VIII. faktor szükséges adagjának kiszámítása azon a tapasztalati tényen alapul, hogy testtömeg-kilogrammonként 1 Nemzetközi Egység (NE) VIII. faktor a plazma VIII. faktor aktivitását a normál aktivitás 1,5-2,5%-ával emeli. A szükséges adag az alábbi képletekkel határozható meg:

I. Szükséges NE = testtömeg (kg) × kívánt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) × 0,5

II. Várt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) =  $\frac{2 \times \text{az alkalmazott NE}}{\text{testtömeg (kg)}}$

A faktorpótló terápia során alkalmazott adagot, gyakoriságot és a terápia időtartamát egyénre szabottan, a beteg szükségletei (súly, a haemostasis zavarának súlyossága, a vérzés helye és mértéke, az inhibitorok jelenléte és a VIII. faktor kívánt szintje) függvényében kell meghatározni.

Az alábbi táblázat a VIII. faktor minimális vérszintjéről tájékoztat. A felsorolt vérzéssel járó események során a VIII. faktor aktivitása nem lehet alacsonyabb a megadott szintnél (a normál szint %-ában):

### 1. Táblázat: Vérzéses események és műtéti beavatkozások során javasolt adagolás

Vérzés mértéke/ Sebészeti beavatkozás típusa	Szükséges VIII. faktorszint (%) (NE/dl)	Adagolási gyakoriság (óra)/ Terápia időtartama (nap)
<b>Vérzés</b>  Kezdeti haemarthrosis, izom- vagy orális vérzés	20 - 40	12 -24 óránként ismétlendő. Legalább 1 napon át, a vérzéses epizód fájdalommentessé válásáig vagy gyógyulásig.
Kiterjedtebb haemarthrosis, izomvérzés vagy haematoma	30 - 60	Az infúzió 12 -24 óránként ismétlendő, 3 - 4 vagy több napon át, a fájdalom és fogyatékoság elmúltáig.
Életveszélyes hemorrhagiák (pl. intracranialis vérzés, torokvérzés, súlyos hasi vérzés)	60 - 100	Az infúzió 8 - 24 óránként ismétlendő, a veszély elmúltáig.
<b>Sebészeti beavatkozás</b>  <i>Kisebb</i> (beleértve a foghúzást is)	30 - 60	Minden 24 órában, legalább 1 napon át a gyógyulásig.
<i>Nagyobb</i>	80 - 100 (műtét előtt és után)	a) Bolus infúzióval Az infúzió 8 - 24 óránként ismétlendő a seb megfelelő gyógyulásáig; ezt követően a terápiát még legalább 7 napig kell folytatni 30-60%-os (NE/dl) VIII. faktor aktivitás fenntartására. b) Folyamatos infúzióval A műtét előtt a VIII. faktor aktivitásának egy kezdeti, bolus infúzióval történő emelése, majd azonnal a beteg napi clearance-éhez és a VIII. faktor kívánt szintjéhez igazított folyamatos infúzió (NE/kg/óra) legalább 7 napig.

Az alkalmazott mennyiséget és az adagolás gyakoriságát mindig az adott esetnek megfelelő klinikai hatékonyság határozza meg. Bizonyos körülmények között a számítottnál nagyobb adag lehet szükséges, különösen az első adag esetében.

A kezelés során tanácsos a VIII. faktor szintjének megfelelő meghatározása az alkalmazandó adag és az infúziók gyakoriságának beállításához. Különösen nagyobb sebészeti beavatkozás esetén elengedhetetlen a faktorpótló terápia alvadási vizsgálattal történő pontos ellenőrzése (plazma VIII. faktor aktivitása). Az egyes betegek eltérő módon reagálhatnak a VIII. faktorra, és különböző felezési időket és normalizálódást mutathatnak.

#### *Folyamatos infúzió*

A kezdeti infúziós sebesség kiszámításához a clearance-et a műtét előtti bomlási görbe felvételével vagy a populációra jellemző átlagértékből (3,0-3,5 ml/óra/kg) kiindulva lehet megállapítani, majd megfelelően korrigálni.

Infúziós sebesség (NE/kg/óra) = clearance (ml/óra/kg) × a VIII. faktor kívánt szintje (NE/ml)

A folyamatos infúzió esetében a klinikai és az *in vitro* stabilitást PVC-tartályos ambuláns infúziós pumpával demonstrálták. A KOGENATE Bayer segédanyagként kis mértékben poliszorbát 80-at tartalmaz, amely tudvalegőleg növeli a di(2-ethylhexil)ftalát (DEHP) extrakciójának sebességét a polivinil-klorid (PVC) anyagokból. Ezt figyelembe kell venni a folyamatos infúzióban történő alkalmazásnál.

### *Prophylaxis*

A súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő betegek vérzés elleni hosszú távú profilaktikus kezelésében a szokásos adag testtömeg-kilogrammonként 20-40 NE KOGENATE Bayer 2-3 napos időközönként. Egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok válhatnak szükségessé.

### Speciális populációk

#### *Gyermekek*

A KOGENATE Bayer biztonságosságát és hatásosságát gyermekek minden korcsoportja esetében igazolták. Az adatokat 61, 6 év alatti gyermek klinikai vizsgálata, valamint különböző életkorú gyermekek nem intervenciós vizsgálata során nyerték.

#### *Inhibitorok jelenléte*

A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell a VIII. faktor inhibitorok megjelenésének észlelésére. Ha a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés nem állítható el a megfelelő adaggal, vizsgálatokat kell végezni a VIII. faktor inhibitorának kimutatására. Ha az inhibitor 10 Bethesda-egység (BE)/ml-nél kisebb mennyiségben van jelen, újabb adag rekombináns VIII. véralvadási faktor alkalmazása semlegesítheti az inhibitorot, és lehetővé teheti a klinikailag hatékony terápia folytatását a KOGENATE Bayer készítménnyel. Inhibitor jelenlétében azonban a szükséges adagok változóak, és azokat a klinikaiválasz, valamint a VIII. faktor plazmában mért aktivitása függvényében kell beállítani. Azoknál a betegeknél, akiknél az inhibitor mennyisége 10 BE feletti, vagy az anamnézisben erőteljes reakció fordult elő, megfontolandó az (aktivált) protrombin komplex koncentrátum (PCC) vagy rekombináns aktivált VII. faktor (rFVIIa) készítmények alkalmazása. Az ilyen terápiát a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

### Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A KOGENATE Bayer készítményt intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzete szerint kell meghatározni (maximális beadási sebesség: 2 ml/perc).

#### *Folyamatos infúzió*

A KOGENATE Bayer készítmény adagolható folyamatos infúzió formájában. Az infúziós sebességet a clearance és a VIII. faktor kívánt szintje alapján kell kiszámítani.

Példa: 75 kg-os beteg és 3 ml/óra/kg clearance esetén 100%-os VIII. faktorszint eléréséhez a kezdeti infúziós sebesség értéke 3 NE/óra/kg. A ml/óra érték kiszámításához a NE/óra/kg-értéket meg kell szorozni a testtömeg-kilogramm/oldat koncentrációjának értékével (NE/ml).

## 2. Táblázat: Példa a kezdő bolus injekció utáni folyamatos infúzió infúziós sebességének kiszámítására

	A plazma kívánt FVIII-szintje	Infúziós sebesség NE/óra/kg	Infúziós sebesség 75 kg-os betegnél ml/óra		
Clearance: 3 ml/óra/kg			Az rFVIII-oldat koncentrációi 100 NE/ml 200 NE/ml 400 NE/ml		
	100% (1 NE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 NE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 NE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Magasabb infúziós sebességre lehet szükség olyan esetekben, amikor a sebészeti beavatkozás során nagyobb vérzés vagy kiterjedt szöveti károsodás mellett gyorsabb a clearance.

A folyamatos infúzió első 24 órája után a mért FVIII-szintek és az infúziós sebesség felhasználásával a clearance-t a következő egyenlet szerint minden nap újra ki kell számítani:

$\text{clearance} = \text{infúziós sebesség} / \text{aktuális FVIII-szint}$ .

Folyamatos infúzió során az infúziós zsákokat 24 óránként cserélni kell.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban és a betegtájékoztatóban.

### 4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Egér- vagy hörcsögfehérjével szembeni ismert túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Túlérzékenység

Allergiás típusú túlérzékenységi reakciók léphetnek fel a KOGENATE Bayer alkalmazása során. A gyógyszer a VIII. faktor mellett nyomokban egér- és hörcsögfehérjét, valamint humán eredetű fehérjét tartalmaz (lásd 5.1 pont).

Ha túlérzékenység tünetei lépnek fel, akkor a gyógyszer alkalmazásának azonnali abbahagyását és a kezelőorvos felkeresését kell tanácsolni a betegnek.

A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai jeleiről, ezek közé tartozik a csalánkiütés, a hányinger, a generalizált urticaria, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés, a hypotonia és az anaphylaxia.

Sokk esetén a sokk protokoll szerinti gyógyszeres kezelését kell végrehajtani

#### Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejezik ki. Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor terhelés mértékével arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt

betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszerváltáskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem állítható el a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitorszintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett orvosnak kell irányítania.

#### Folyamatos infúzió

Egy, a folyamatos infúzió műtét közbeni alkalmazásának tárgyában végzett klinikai vizsgálatban heparint használtak a hosszú távú intravénás infúziók következtében az infúzió beadási helyén általában kialakuló thrombophlebitis kialakulásának megelőzésére.

#### Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

#### Cardiovascularis események

A cardiovascularis rizikófaktorral rendelkező, vagy ilyen betegségben szenvedő haemophiliás betegek a cardiovascularis események ugyanolyan mértékű kockázatának lehetnek kitéve, mint a nem haemophiliás betegek, mikor a VIII. faktorról végzett kezelés hatására már rendeződött náluk a véralvadás. Az alkalmazást követően a VIII. faktor szintjének emelkedése, különösen a már fennálló cardiovascularis kockázati tényezők esetén, a beteget az érelzáródás vagy a myocardialis infarctus legalább ugyanolyan kockázatnak teheti ki, mint a nem haemophiliás betegeket. Következésképpen, a betegeket értékelni és monitorozni kell cardiovascularis kockázatokra.

#### Kanüllel kapcsolatos szövődmények

Amennyiben centrális vénás kanül alkalmazása szükséges, akkor mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a lokális fertőzés, a bacteraemia és a kanül helyén kialakuló thrombosis kockázatát is.

#### Dokumentálás

Kifejezetten javasolt minden KOGENATE Bayer beadás után feljegyezni a készítmény nevét és gyártási számát, hogy meglegyen a kapcsolat a beteg és a készítmény gyártási tétele között.

#### Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A KOGENATE Bayer egyéb gyógyszerrel való kölcsönhatásairól nem számoltak be.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

A KOGENATE Bayer készítménnyel nem végeztek reprodukciós vizsgálatot állatokon.

##### Terhesség és szoptatás

Az A-típusú haemophilia nőknél ritka előfordulása következtében a KOGENATE Bayer terhesség és szoptatás alatti használatával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért a KOGENATE Bayer terhesség és szoptatás alatti alkalmazására csak egyértelmű indikáció esetén kerüljön sor.

##### Termékenység

Termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A KOGENATE Bayer nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Rekombináns VIII. faktor készítmények alkalmazásakor túlérzékenységi vagy allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, az infúzió beadási helyén jelentkező égő és csípő érzést, hidegrázást, kipirulást, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotoniát, letargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorító érzést, zibbadást, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, amelyek egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (a sokkot is beleértve) fejlődhetnek. Különösen a bőrreakciók fordulhatnak elő gyakran, míg a súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) történő progressziót ritkának tartják.

VIII-as faktoral – így például KOGENATE Bayer készítménnyel - kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ha ilyen inhibitorok jelennek meg, ez az állapot elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosításának (System Organ Class, SOC és preferált kifejezések) megfelelően készült.

A gyakoriságokat a következő megállapodás szerint értékelték: nagyon gyakori: ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert, (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).



### 3. Táblázat A mellékhatások gyakorisága

MedDRA Standard Szervrendszer	Gyakoriság				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka/nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII as faktorok gátlása (inhibitorok) (PUP)*		VIII as faktorok gátlása (inhibitorok) (PTP)*		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Az infúzió beadási helyén fellépő reakciók		Az infúzióval összefüggő, lázzal járó reakciók (pyrexia)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		A bőrt érintő túlérzékenységi reakciók (pruritus, urticaria, és kiütések)		Szisztémás túlérzékenységi reakciók (többek között anafilaxiás reakció, hányinger, kóros vérnyomás-érték és szédülés)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek					Dysgeusia

\* A gyakoriság a VIII-as faktor termékekkel végzett összes klinikai vizsgálaton alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patient) = korábban még nem kezelt betegek

#### Gyermekek

Gyermekek esetében a mellékhatások gyakorisága, jellege és súlyossága várhatóan megegyezik az összes egyéb populációéval, kivéve az inhibitor-képződést.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### 4.9 Túlادagolás

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túlادagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be.

### 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

#### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérséllenes szerek: Rekombináns VIII. koagulációs faktor , ATC kód: B02BD02.

## Hatásmechanizmus

A VIII. faktor/von Willebrand faktor (vWF) komplex két, eltérő fiziológiai funkcióval rendelkező molekulából (VIII. faktor és vWF) áll. Haemophiliás betegeknél beadva a VIII. faktor a vérkeringésben hozzákötődik a vWF-hoz. Az aktivált VIII. faktor az aktivált IX. faktor kofaktoraként működik, és meggyorsítja a X. faktor átalakítását aktivált X. faktorrá. Az aktivált X. faktor a protrombint trombinná alakítja. A trombin ezután átalakítja a fibrinogént fibrinné és így létrejöhethet a véralvadás. Az A-típusú haemophilia a véralvadás VIII:C faktor normálnál alacsonyabb szintjei által okozott, nemhez kötött örökletes zavara. A betegség erős, ízületekben, izmokban vagy belső szervekben spontánul, vagy baleseti, műtéti trauma nyomán fellépő vérzéssel jár. A faktorpótló terápia növeli a VIII. faktor plazmaszintjét, lehetővé téve a faktorhiány és a vérzékenységi tendencia ideiglenes korrigálását.

## Farmakodinámiás hatások

Az aktivált parciális tromboplastin idő (aPTI) meghatározása hagyományos *in vitro* módszer a VIII. faktor biológiai aktivitásának vizsgálatára. Az aPTI minden haemophiliás betegeknél hosszabb. Az aPTI normalizálódásának a KOGENATE Bayer alkalmazását követően megfigyelt mértéke és időtartama hasonló a plazmából nyert VIII. faktorról elérhetőhöz.

## Folyamatos infúzió

A-típusú haemophiliában szenvedő, nagyobb sebészeti beavatkozáson átesett felnőtt betegeken végzett klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a KOGENATE Bayer folyamatos infúzióban használható műtétek során (műtét előtt, közben és után). Ebben a vizsgálatban – mint minden más, hosszú távon adott intravénás infúzió esetén – heparint használtak az infúzió helyén kialakuló thrombophlebitis megelőzésére.

## Túlérzékenység

A vizsgálatok során egyetlen betegnél sem jelent meg klinikailag releváns mennyiségben antitest a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szemben. Az összetevőkkel, pl. a készítményben nyomokban lévő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége azonban az erre hajlamos betegeknél esetében fennáll (lásd 4.3 és 4.4 pont).

## Immuntolerancia-indukció (ITI)

Immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat olyan, A-típusú haemophiliában szenvedő betegeknél gyűjtöttek, akiknél inhibitorok alakultak ki a VIII. faktor ellen. Egy retrospektív vizsgálatot végeztek 40 beteggel, és 39 beteget vontak be egy prospektív, vizsgáló által kezdeményezett klinikai vizsgálatba. Az adatok azt mutatták, hogy KOGENATE Bayer-t alkalmaztak az immuntolerancia indukálására. Azoknál a betegeknél, akiknél sikerült immuntoleranciát elérni, a vérzéseket meg lehetett előzni, illetve azokat ismét uralni lehetett KOGENATE Bayer alkalmazásával, és a betegek folytathatták a fenntartó kezelésként adott profilaktikus kezelést.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A korábban kezelt betegek esetében feljegyzett összes *in vivo* faktorszint normalizálódás elemzése átlagosan 2% NE/ttkg növekedést mutatott a KOGENATE Bayer alkalmazásakor. Ez az eredmény hasonló az emberi plazmából nyert VIII. faktorról elérhetőhöz.

### Eloszlás és elimináció

A KOGENATE Bayer beadását követően a VIII. faktor csúcsaktivitása kétfázisú exponenciális bomlással csökkent, és az átlagos felezési idő körülbelül 15 óra volt. Ez hasonló a plazmából nyert VIII. faktorról, amelynek átlagos felezési ideje kb. 13 óra. A KOGENATE Bayer további

farmakokinetikai paramétereit bolus injekció esetén: az átlagos tartózkodási-idő [mean residence time, MRT (0-48)] körülbelül 22 óra, a clearance pedig körülbelül 160 ml/óra. A clearance átlagos alapértéke 14, nagyobb sebészeti beavatkozáson átesett felnőtt beteg és folyamatos infúzió esetében 188 ml/óra, ami 3,0 ml/óra/kg értéknek felel meg (tartomány: 1,6-4,6 ml/óra/kg).

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A KOGENATE Bayer ajánlott (testtömeghez viszonyított) klinikai adagjának többszöröse sem okozott semmilyen akut vagy szubakut toxikus hatást állatkísérletekben (egér, patkány, nyúl és kutya).

Az összes, nem humán emlősfaj fehérjékre adott heterológ immunválasza miatt ismételt alkalmazásra vonatkozó vizsgálatokat, pl. reprodukciós toxicitási, krónikus toxicitási és carcinogenitási vizsgálatokat alfa-oktokoggal nem végeztek.

Nem végeztek vizsgálatokat a KOGENATE Bayer mutagén potenciáljára vonatkozóan, mivel a KOGENATE Bayer elődjénél sem *in vitro*, sem *in vivo* nem észleltek mutagén potenciált.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Por

Glicin  
Nátrium-klorid  
Kalcium-klorid  
Hisztidin  
Poliszorbát 80  
Szacharóz

#### Oldószer

Injekcióhoz való víz

### 6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. Feloldáshoz és beadáshoz csak a mellékelt komponensek (por injekciós üvegben, Bio-Set eszközzel, oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő és vénapunkciós készlet) használhatók, mivel a kezelés hatástalanná válhat, ha a rekombináns humán VIII. véralvadási faktor egyes infúziós szerelékek belső felületén adszorbeálódik.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Feloldást követően, mikrobiológiai szempontból, a készítményt azonnal fel kell használni! Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és az alkalmazás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős.

Mindazonáltal az *in vitro* vizsgálatok a folyamatos infúzióra szolgáló PVC zsákban 30°C-on 24 óras alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitást igazoltak. Az *in vitro* vizsgálatok feloldást követően 3 óras kémiai és fizikai alkalmazás közbeni stabilitást igazoltak.

Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható!

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget és az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozában.

A teljes 30 hónapos felhasználhatósági időtartamon belül a külső csomagolásban tárolt készítmény szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltékor vagy a készítmény injekciós üvegén lévő lejárat dátummal, amelyik előbb következik, a készítmény felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárat dátumot fel kell tüntetni a külső csomagoláson.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Egy csomag KOGENATE Bayer tartalma:

- 1 db, port tartalmazó injekciós üveg és Bio-Set eszköz (10 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg latexmentes, szürke, halogénbutil gumikeverék dugóval, valamint áttöltő eszköz védőkupakkal [Bio-Set])
- 1 db, 2,5 ml (250 NE-hez, 500 NE-hez és 1000 NE-hez) vagy 5 ml (2000 NE-hez és 3000 NE-hez) oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő (1-es típusú, átlátszó üveghenger, latexmentes, szürke, bróm-butil gumikeverék dugóval)
- fecskendődugattyú
- 1 db vénapunkciós készlet
- 2 db egyszer használatos alkoholos törlő
- 2 db száraz törlő
- 2 db ragtapasz

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előkészítésre és alkalmazásra vonatkozó részletes útmutatót a KOGENATE Bayer készítményhez mellékelt betegájékoztató tartalmazza.

A feloldott gyógyszer tiszta és színtelen oldat.

A KOGENATE Bayer por csak az előretöltött fecskendőben mellékelt oldószerral (2,5 ml (250 NE-hez, 500 NE-hez és 1000 NE-hez) vagy 5 ml (2000 NE-hez és 3000 NE-hez) injekcióhoz való víz) oldható fel, az integrált áttöltő eszköz (Bio-Set) segítségével. Infúzió céljára a készítményt aseptikus körülmények között kell elkészíteni. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja azt az összetevőt.

Lassan forgassa az injekciós üveget a por teljes feloldódásáig. A feloldódást követően az oldat tiszta. Alkalmazás előtt a parenterális gyógyszereket meg kell nézni, hogy nem tartalmaznak-e szemcséket, illetve nem színeződtek-e el. Ne használja fel a KOGENATE Bayer készítményt, ha az oldat látható szemcséket tartalmaz vagy zavaros.

Feloldás után az oldatot szívja vissza a fecskendőbe. A KOGENATE Bayer-t a csomaghoz mellékelt összetevők segítségével kell feloldani és alkalmazni.

Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrni. A szűrés a KOGENATE Bayer-hez mellékelt betegájékoztatóban leírt, a feloldásra és/vagy alkalmazásra vonatkozó lépések betartásával végezhető el. Fontos, hogy az alkalmazáshoz a mellékelt vénapunkciós készletet használja, mivel abban beépített szűrő található. Olyan esetekben, amikor a mellékelt vénapunkciós készlet nem használható (pl. ha perifériás vénába vagy centrális katéterbe kötik az infúziót), akkor egy különálló, a KOGENATE Bayer-rel kompatibilis szűrő használandó. A kompatibilis szűrők Luer-adapterrel szereltek és poliakril borításuk van, amelyben 5-20-mikrométeres lyukméretű poliamid szűrőháló található.

A beépített szűrő miatt a készítmény mellé mellékelt vénapunkciós készletet tilos vérvételre használni. Ha az infúzió beadása előtt a vért vissza kell szívni, akkor szűrő nélküli infúziós szerelékkel használjon, majd injekciós szűrőn keresztül alkalmazza a KOGENATE Bayer-t. Ha bármilyen kérdése merülne fel a KOGENATE Bayer és a különálló, kompatibilis szűrők vonatkozásában, akkor lépjen kapcsolatba a Bayer AG-vel.

Egyszeri alkalmazásra.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. augusztus 04.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. augusztus 06.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

KOGENATE Bayer 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

### **2.1. Általános leírás**

Minden injekciós üveg névlegesen 250/500/1000/2000/3000 NE humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

A humán VIII. véralvadási faktort rekombináns DNS-technológiával (rDNS) kölyökhörcsög vesesejtjeiből nyerik, amelyek a humán VIII. faktor génjét tartalmazzák.

### **2.2. Minőségi és mennyiségi összetétel**

Egy ml KOGENATE Bayer 250 NE az injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően körülbelül 100 NE (250 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokogot) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 500 NE az injekcióhoz való vízzel történő körülbelül 200 NE (500 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokogot) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 1000 NE az injekcióhoz való vízzel történő körülbelül 400 NE (1000 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokogot) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 2000 NE az injekcióhoz való vízzel történő körülbelül 400 NE (2000 NE/5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa oktokogot) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 3000 NE az injekcióhoz való vízzel történő körülbelül 600 NE (3000 NE/5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa oktokogot) tartalmaz.

A hatáserősséget (NE) az FDA Mega szabvánnyal szemben egyszintes alvadási vizsgálattal határozzák meg, amit a WHO Nemzetközi Egységben (NE) megadott szabványával szemben kalibráltak.

A KOGENATE Bayer fajlagos aktivitásának hozzávetőleges értéke 4000 NE/mg fehérje.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Por és oldószer oldatos injekcióhoz (üveg adapter).

Por: száraz, fehér vagy kissé sárgás színű por vagy pogácsa.

Oldószer: injekcióhoz való víz, tiszta, színtelen oldat.

A feloldott gyógyszer tiszta, színtelen oldat.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

Vérzés kezelése vagy prophylaxisa A-típusú haemophilia (VIII. faktor congenitalis hiánya) esetén.

A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

Ez a készítmény felnőttek, serdülők, illetve bármely korcsoportba tartozó gyermekek kezelésére javallott.

#### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

##### Adagolás

A VIII. faktor beadott egységeinek száma Nemzetközi Egységben (NE) vannak kifejezve, amely a WHO érvényben levő, VIII. faktor készítményekre vonatkozó szabványához kapcsolódik. A VIII. faktor aktivitását a plazmában százalékban (a normál emberi plazmához viszonyítva), vagy Nemzetközi Egységben (a plazmában lévő VIII. faktorra vonatkozó nemzetközi szabványhoz viszonyítva) fejezik ki.

A VIII. faktor aktivitásának egy Nemzetközi Egysége (NE) megfelel egy ml normál emberi plazmában lévő VIII. faktor mennyiségének.

##### *Szükség szerinti kezelés*

A VIII. faktor szükséges adagjának kiszámítása azon a tapasztalati tényen alapul, hogy testtömeg-kilogrammonként 1 Nemzetközi Egység (NE) VIII. faktor a plazma VIII. faktor aktivitását a normál aktivitás 1,5-2,5%-ával emeli. A szükséges adag az alábbi képletekkel határozható meg:

I. Szükséges NE = testtömeg (kg) × kívánt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) × 0,5

II. Várt VIII. faktor emelkedés (a normál szint %-ában) =  $\frac{2 \times \text{az alkalmazott NE}}{\text{testtömeg (kg)}}$

A faktorpótló terápia során alkalmazott adagot, gyakoriságot és a terápia időtartamát egyénre szabottan, a beteg szükségletei (súly, a haemostasis zavarának súlyossága, a vérzés helye és mértéke, az inhibitorok jelenléte és a VIII. faktor kívánt szintje) függvényében kell meghatározni.

Az alábbi táblázat a VIII. faktor minimális vérszintjéről tájékoztat. A felsorolt vérzéssel járó események során a VIII. faktor aktivitása nem lehet alacsonyabb a megadott szintnél (a normál szint %-ában):

### 1. Táblázat: Vérzéses események és műtéti beavatkozások során alkalmazandó adagolás

Vérzés mértéke/ Sebészeti beavatkozás típusa	Szükséges VIII. faktorszint (%) (NE/dl)	Adagolási gyakoriság (óra)/ Terápia időtartama (nap)
<b>Vérzés</b>  Kezdeti haemarthrosis, izom- vagy orális vérzés	20 - 40	12 -24 óránként ismétlendő. Legalább 1 napon át, a vérzéses epizód fájdalommentessé válásáig vagy gyógyulásig.
Kiterjedtebb haemarthrosis, izomvérzés vagy haematoma	30 - 60	Az infúzió 12 -24 óránként ismétlendő, 3 - 4 vagy több napon át, a fájdalom és fogyatékoság elmúltáig.
Életveszélyes hemorrhagiák (pl. intracranialis vérzés, torokvérzés, súlyos hasi vérzés)	60 - 100	Az infúzió 8 -24 óránként ismétlendő, a veszély elmúltáig.
<b>Sebészeti beavatkozás</b>  <i>Kisebb</i> (beleértve a foghúzást is)	30 - 60	Minden 24 órában, legalább 1 napon át a gyógyulásig.
<i>Nagyobb</i>	80 - 100 (műtét előtt és után)	a) Bolus infúzióval Az infúzió 8 - 24 óránként ismétlendő a seb megfelelő gyógyulásáig; ezt követően a terápiát még legalább 7 napig kell folytatni 30-60%-os (NE/dl) VIII. faktor aktivitás fenntartására. b) Folyamatos infúzió A műtét előtt a VIII. faktor aktivitásának egy kezdeti, bolus infúzióval történő emelése, majd azonnal a beteg napi clearance-éhez és a VIII. faktor kívánt szintjéhez igazított folyamatos infúzió (NE/kg/óra) legalább 7 napig.

Az alkalmazott mennyiséget és az adagolás gyakoriságát mindig az adott esetnek megfelelő klinikai hatékonyság határozza meg. Bizonyos körülmények között a számítottnál nagyobb adag lehet szükséges, különösen az első adag esetében.

A kezelés során tanácsos a VIII. faktor szintjének megfelelő meghatározása az alkalmazandó adag és az infúziók gyakoriságának beállításához. Különösen nagyobb sebészeti beavatkozás esetén elengedhetetlen a faktorpótló terápia alvadási vizsgálattal történő pontos ellenőrzése (plazma VIII. faktor aktivitása). Az egyes betegek eltérő módon reagálhatnak a VIII. faktorra, és különböző afelezési időket és normalizálódást mutathatnak.

#### *Folyamatos infúzió*

A kezdeti infúziós sebesség kiszámításához a clearance-et a műtét előtti bomlási görbe felvételével vagy a populációra jellemző átlagértékből (3,0-3,5 ml/óra/kg) kiindulva lehet megállapítani, majd megfelelően korrigálni.

Infúziós sebesség (NE/kg/óra) = clearance (ml/óra/kg) × a VIII. faktor kívánt szintje (NE/ml)



A folyamatos infúzió esetében a klinikai és az *in vitro* stabilitást PVC-tartályos ambuláns infúziós pumpával demonstrálták. A KOGENATE Bayer segédanyagként kis mértékben poliszorbát 80-at tartalmaz, amely tudvalevőleg növeli a di(2-ethylhexil)ftalát (DEHP) extrakciójának sebességét a polivinil-klorid (PVC) anyagokból. Ezt figyelembe kell venni a folyamatos infúzióban történő alkalmazásnál.

### *Prophylaxis*

A súlyos A-típusú haemophiliában szenvedő betegek vérzés elleni hosszú távú profilaktikus kezelésében a szokásos adag testtömeg-kilogrammonként 20-40 NE KOGENATE Bayer 2-3 napos időközönként. Egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok válhatnak szükségessé.

### Speciális populációk

#### *Gyermekek*

A KOGENATE Bayer biztonságosságát és hatásosságát gyermekek minden korcsoportja esetében igazolták. Az adatokat 61, 6 év alatti gyermek klinikai vizsgálata, valamint különböző életkorú gyermekek nem intervenciós vizsgálata során nyerték.

#### *Inhibitorok jelenléte*

A betegeket folyamatosan ellenőrizni kell a VIII. faktor inhibitorok megjelenésének észlelésére. Ha a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés nem állítható el a megfelelő adaggal, vizsgálatokat kell végezni a VIII. faktor inhibitorának kimutatására. Ha az inhibitor 10 Bethesda-egység (BE)/ml-nél kisebb mennyiségben van jelen, újabb adag rekombináns VIII. véralvadási faktor alkalmazása semlegesítheti az inhibitorot, és lehetővé teheti a klinikailag hatékony terápia folytatását a KOGENATE Bayer készítménnyel. Inhibitor jelenlétében azonban a szükséges adagok változóak, és azokat a klinikai válasz, valamint a VIII. faktor plazmában mért aktivitása függvényében kell beállítani. Azoknál a betegeknél, akiknél az inhibitor mennyisége 10 BE feletti, vagy az anamnézisben erőteljes reakció fordult elő, megfontolandó az (aktivált) protrombin komplex koncentrátum (PCC) vagy rekombináns aktivált VII. faktor (rFVIIa) készítmények alkalmazása. Az ilyen terápiát a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos irányítása alatt kell végezni.

### Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A KOGENATE Bayer készítményt intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzete szerint kell meghatározni (maximális beadási sebesség: 2 ml/perc).

#### *Folyamatos infúzió*

A KOGENATE Bayer készítmény adagolható folyamatos infúzió formájában. Az infúziós sebességet a clearance és a VIII. faktor kívánt szintje alapján kell kiszámítani.

Példa: 75 kg-os beteg és 3 ml/óra/kg clearance esetén 100%-os VIII. faktorszint eléréséhez a kezdeti infúziós sebesség értéke 3 NE/óra/kg. A ml/óra érték kiszámításához a NE/óra/kg-értéket meg kell szorozni a testtömeg-kilogramm/oldat koncentrációjának értékével (NE/ml).

## 2. Táblázat: Példa a kezdő bolus injekció utáni folyamatos infúzió infúziós sebességének kiszámítására

	A plazma kívánt FVIII-szintje	Infúziós sebesség NE/óra/kg	Infúziós sebesség 75 kg-os betegnél ml/óra		
Clearance: 3 ml/óra/kg			Az rFVIII-oldat koncentrációi 100 NE/ml 200 NE/ml 400 NE/ml		
	100% (1 NE/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 NE/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 NE/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Magasabb infúziós sebességre lehet szükség olyan esetekben, amikor a sebészeti beavatkozás során nagyobb vérzés vagy kiterjedt szöveti károsodás mellett gyorsabb a clearance.

A folyamatos infúzió első 24 órája után a mért FVIII-szintek és az infúziós sebesség felhasználásával a clearance-t a következő egyenlet szerint minden nap újra ki kell számítani:

clearance = infúziós sebesség / aktuális FVIII-szint.

Folyamatos infúzió során az infúziós zsákokat 24 óránként cserélni kell.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban és a betegtájékoztatóban.

### 4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Egér- vagy hörcsögfehérjével szembeni ismert túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Túlérzékenység

Allergiás típusú túlérzékenységi reakciók léphetnek fel a KOGENATE Bayer alkalmazása során. A gyógyszer aVIII. faktor mellett nyomokban egér- és hörcsögfehérjét, valamint humán eredetű fehérjét tartalmaz (lásd 5.1 pont).

Ha túlérzékenység tünetei lépnek fel, akkor a gyógyszer alkalmazásának azonnali abbahagyását és a kezelőorvos felkeresését kell tanácsolni a betegnek.

A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai jeleiről, ezek közé tartozik a csalánkiütés, a hányinger, a generalizált urticaria, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés, a hypotonia és az anaphylaxia.

Sokk esetén a sokk protokoll szerinti gyógyszeres kezelését kell végrehajtani.

#### Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejeznek ki.

Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor terhelés mértékével arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 20 napjában a legnagyobb. Ritkán a kezelés első 100 napja után is megjelenhetnek inhibitorok.

Az inhibitorok ismétlődő megjelenését figyelték meg (alacsony titer) az egyik VIII-as faktorkészítményről a másikra való áttérés után azoknál a korábban már több mint 100 napig kezelt

betegeknél, akiknek az anamnézisében inhibitor kialakulása szerepel. Ezért minden gyógyszerváltáskor az összes betegnél javasolt gondosan monitorozni az inhibitorok megjelenését.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: az átmenetileg jelen lévő alacsony titerű inhibitorok, illetve a tartósan alacsony titerben jelen lévő inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában, a rekombináns technológiával készült VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem állítható el a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitorszintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett orvosnak kell irányítania.

### Folyamatos infúzió

Egy, a folyamatos infúzió műtét közbeni alkalmazásának tárgyában végzett klinikai vizsgálatban heparint használtak a hosszú távú intravénás infúziók következtében az infúzió beadási helyén általában kialakuló thrombophlebitis kialakulásának megelőzésére.

### Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

### Cardiovascularis események

Ha a VIII. faktoralal végzett kezelés már normalizálta a véralvadást, akkor a cardiovascularis kockázati tényezőkkel vagy betegségekkel rendelkező haemophiliás betegek ugyanolyan kockázatának lehetnek kitéve a cardiovascularis történések kialakulásának szempontjából, mint a nem haemophiliás betegek. A cardiovascularis rizikófaktoralal rendelkező, vagy ilyen betegségben szenvedő haemophiliás betegek a cardiovascularis események ugyanolyan mértékű kockázatnak lehetnek kitéve, mint a nem haemophiliás betegek, mikor a VIII. faktoralal végzett kezelés hatására már rendeződött náluk a véralvadás. Az alkalmazást követően a VIII. faktor szintjének emelkedése, különösen a már fennálló cardiovascularis kockázati tényezők esetén, a beteget az érelzáródás vagy a myocardialis infarctus legalább ugyanolyan kockázatnak teheti ki, mint a nem haemophiliás betegeket. Következésképpen, a betegeket értékelni és monitorozni kell cardiovascularis kockázatokra.

### Kanüllel kapcsolatos szövődmények

Amennyiben centrális vénás kanül alkalmazása szükséges, akkor mérlegelni kell a centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények, köztük a lokális fertőzés, a bacteraemia és a kanül helyén kialakuló thrombosis kockázatát is.

### Dokumentálás

Kifejezetten javasolt minden KOGENATE Bayer beadása után feljegyezni a készítmény nevét és gyártási számát, hogy meglegyen a kapcsolat a beteg és a készítmény gyártási tétele között.

### Gyermekek

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A KOGENATE Bayer egyéb gyógyszerrel való kölcsönhatásairól nem számoltak be.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

A KOGENATE Bayer készítménnyel nem végeztek reprodukciós vizsgálatot állatokon.

##### Terhesség és szoptatás

Az A-típusú haemophilia nőknél ritka előfordulása következtében a KOGENATE Bayer terhesség és szoptatás alatti használatával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért a KOGENATE Bayer terhesség és szoptatás alatti alkalmazására csak egyértelmű indikáció esetén kerüljön sor.

##### Termékenység

Termékenységre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A KOGENATE Bayer nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Rekombináns VIII. faktor készítmények alkalmazásakor túlérzékenységi vagy allergiás reakciókat (köztük angiooedemát, az infúzió beadási helyén jelentkező égő és csípő érzést, hidegrázást, kipirulást, generalizált urticariát, fejfájást, csalánkiütést, hypotoniát, letargiát, hányingert, nyugtalanságot, tachycardiát, mellkasi szorító érzést, zsibbadást, hányást, sípoló légzést) figyeltek meg, amelyek egyes esetekben súlyos anaphylaxiáig (a sokkot is beleértve) fejlődhetnek. Különösen a bőrreakciók fordulhatnak elő gyakran, míg a súlyos anaphylaxiáig (beleértve a sokkot is) történő progressziót ritkán tartják.

VIII-as faktoral – így például KOGENATE Bayer készítménnyel - kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ha ilyen inhibitorok jelennek meg, ez az állapot elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosításának (System Organ Class, SOC és preferált kifejezések) megfelelően készült.

A gyakoriságokat a következő megállapodás szerint értékelték: nagyon gyakori: ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert, (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

### 3. Táblázat Amellékhatások gyakorisága

MedDRA Standard Szervrendszer	Gyakoriság				
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka/nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII as faktorok gátlása (inhibitorok) (PUP)*		VIII as faktorok gátlása (inhibitorok) (PTP)*		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Az infúzió beadási helyén fellépő reakciók		Az infúzióval összefüggő, lázzal járó reakciók (pyrexia)	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		A bőrt érintő túlérzékenységi reakciók (pruritus, urticaria, és kiütések)		Szisztémás túlérzékenységi reakciók (többek között anafilaxiás reakció, hányinger, kóros vérnyomás-érték és szédülés)	
Idegrendszeri betegségek és tünetek					Dysgeusia

\* A gyakoriság a VIII-as faktor termékekkel végzett összes klinikai vizsgálaton alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTP (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek; PUP (previously-untreated patient) = korábban még nem kezelt betegek

#### Gyermekek

Gyermekek esetében a mellékhatások gyakorisága, jellege és súlyossága várhatóan megegyezik az összes egyéb populációéval, kivéve az inhibitor-képződést.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### 4.9 Túladagolás

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túladagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be.

### 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

#### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérséllenes szerek: Rekombináns VIII. koagulációs faktor , ATC kód: B02BD02.

## Hatásmechanizmus

A VIII. faktor/von Willebrand faktor (vWF) komplex két, eltérő fiziológiai funkcióval rendelkező molekulából (VIII. faktor és vWF) áll. Haemophiliás betegeknél beadva a VIII. faktor a vérkeringésben hozzákötődik a vWF-hoz. Az aktivált VIII. faktor az aktivált IX. faktor kofaktoraként működik, és meggyorsítja a X. faktor átalakítását aktivált X. faktorrá. Az aktivált X. faktor a protrombint trombinná alakítja. A trombin ezután átalakítja a fibrinogént fibrinné és így létrejöhethet a véralvadás. Az A-típusú haemophilia a véralvadás VIII:C faktor normálnál alacsonyabb szintjei által okozott, nemhez kötött örökletes zavara. A betegség erős, ízületekben, izmokban vagy belső szervekben spontánul, vagy baleseti, műtéti trauma nyomán fellépő vérzéssel jár. A faktorpótló terápia növeli a VIII. faktor plazmaszintjét, lehetővé téve a faktorhiány és a vérzékenységi tendencia ideiglenes korrigálását.

## Farmakodinámiás hatások

Az aktivált parciális tromboplastin idő (aPTI) meghatározása hagyományos *in vitro* módszer a VIII. faktor biológiai aktivitásának vizsgálatára. Az aPTI minden haemophiliás betegeknél hosszabb. Az aPTI normalizálódásának a KOGENATE Bayer alkalmazását követően megfigyelt mértéke és időtartama hasonló a plazmából nyert VIII. faktorról elérhetőhöz.

## Folyamatos infúzió

A-típusú haemophiliában szenvedő, nagyobb sebészeti beavatkozáson átesett felnőtt betegeken végrehajtott vizsgálat kimutatta, hogy a KOGENATE Bayer folyamatos infúzióban használható műtétek során (műtét előtt, közben és után) folyamatos infúzióban céljára. Ebben a vizsgálatban – mint minden más, hosszú távon adott intravénás infúzió esetén – heparint használtak az infúzió helyén kialakuló thrombophlebitis megelőzésére.

## Túlérzékenység

A vizsgálatok során egyetlen betegnél sem jelent meg klinikailag releváns mennyiségben antitest a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szemben. Az összetevőkkel, pl. a készítményben nyomokban lévő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége azonban az erre hajlamos betegeknél esetében fennáll (lásd 4.3 és 4.4 pont).

## Immuntolerancia-indukció (ITI)

Immuntolerancia indukcióra vonatkozó adatokat olyan, A-típusú haemophiliában szenvedő betegeknél gyűjtöttek, akiknél inhibitorok alakultak ki a VIII. faktor ellen. Egy retrospektív vizsgálatot végeztek 40 beteggel, és 39 beteget vontak be egy prospektív, vizsgáló által kezdeményezett klinikai vizsgálatba. Az adatok azt mutatták, hogy KOGENATE Bayer-t alkalmaztak az immuntolerancia indukálására. Azoknál a betegeknél, akiknél sikerült immuntoleranciát elérni, a vérzéseket meg lehetett előzni, illetve azokat ismét uralni lehetett KOGENATE Bayer alkalmazásával, és a betegek folytathatták a fenntartó kezelésként adott profilaktikus kezelést.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A korábban kezelt betegek esetében feljegyzett összes *in vivo* faktorszint normalizálódás elemzése átlagosan 2% NE/ttkg növekedést mutatott a KOGENATE Bayer alkalmazásakor. Ez az eredmény hasonló az emberi plazmából nyert VIII. faktorról elérhetőhöz.

### Eloszlás és elimináció

A KOGENATE Bayer beadását követően a VIII. faktor csúcsaktivitása kétfázisú exponenciális bomlással csökkent, és az átlagos felezési idő körülbelül 15 óra volt. Ez hasonló a plazmából nyert VIII. faktorról, amelynek átlagos felezési ideje kb. 13 óra. A KOGENATE Bayer további

farmakokinetikai paraméterei bolus injekció esetén: az átlagos tartózkodási-ideje [mean residence time, MRT (0-48)] körülbelül 22 óra, a clearance pedig körülbelül 160 ml/óra. A clearance átlagos alapértéke 14, nagyobb sebészeti beavatkozáson átesett felnőtt beteg és folyamatos infúzió esetében 188 ml/óra, ami 3,0 ml/óra/kg értéknek felel meg (tartomány: 1,6-4,6 ml/óra/kg).

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A KOGENATE Bayer ajánlott (testtömeghez viszonyított) klinikai adagjának többszöröse sem okozott semmilyen akut vagy szubakut toxikus hatást állatkísérletekben (egér, patkány, nyúl és kutya).

Az összes, nem humán emlősfaj fehérjékre adott heterológ immunválasza miatt ismételt alkalmazásra vonatkozó vizsgálatokat, pl. reprodukciós toxicitási, krónikus toxicitási és carcinogenitási vizsgálatokat alfa-otokoggal nem végeztek.

Nem végeztek vizsgálatokat a KOGENATE Bayer mutagén potenciáljára vonatkozóan, mivel a KOGENATE Bayer elődjénél sem *in vitro*, sem *in vivo* nem észleltek mutagén potenciált.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Por

Glicin  
Nátrium-klorid  
Kalcium-klorid  
Hisztidin  
Poliszorbát 80  
Szacharóz

#### Oldószer

Injekcióhoz való víz

### 6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. Feloldáshoz és beadáshoz csak a mellékelt komponensek (üvegben tárolt por, oldószert tartalmazó, előre feltöltött fecskendő, injekciós üveg adapter és vérvételi készlet) használhatók, mivel a kezelés hatástalanná válhat, ha a rekombináns humán VIII. véralvadási faktor egyes infúziós szerelékek belső felületén adszorbeálódik.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Feloldást követően, mikrobiológiai szempontból, a készítményt azonnal fel kell használni! Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és az alkalmazás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős.

Mindazonáltal az *in vitro* vizsgálatok a folyamatos infúzióra szolgáló PVC zsákban 30°C-on 24 óras alkalmazás közbeni kémiai és fizikai stabilitást igazoltak. Az *in vitro* vizsgálatok feloldást követően 3 óras kémiai és fizikai alkalmazás közbeni stabilitást igazoltak.

Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható!

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget és az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozában.

A teljes 30 hónapos felhasználhatósági időtartamon belül a külső csomagolásban tárolt készítmény szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltekor vagy a készítmény injekciós üvegén lévő lejárat dátummal, amelyik előbb következik, a készítmény felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárat dátumot fel kell tüntetni a külső csomagoláson.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Egy csomag KOGENATE Bayer tartalma:

- 1 db, port tartalmazó injekciós üveg (10 ml-es, átlátszó, 1-es típusú injekciós üveg latexmentes, szürke, halogénbutil gumikeverék dugóval és alumínium tömítéssel)
- 1 db, 2,5 ml (250 NE-hez, 500 NE-hez és 1000 NE-hez) vagy 5 ml (2000 NE-hez és 3000 NE-hez) oldószert tartalmazó előretöltött fecskendő (1-es típusú, átlátszó üveghenger, latexmentes, szürke, bróm-butil gumikeverék dugóval)
- fecskendődugattyú
- injekciós üveg adapter
- 1 db venipunktúrás készlet
- 2 db steril, egyszer használatos alkoholos törlő
- 2 db száraz törlő
- 2 db ragtapasz

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előkészítésre és alkalmazásra vonatkozó részletes útmutatót a KOGENATE Bayer készítményhez mellékelt betegájékoztató tartalmazza.

A feloldott gyógyszer tiszta és színtelen oldat.

A KOGENATE Bayer por csak az előretöltött fecskendőben mellékelt oldószerral (2,5 ml (250 NE-hez, 500 NE-hez és 1000 NE-hez) vagy 5 ml (2000 NE-hez és 3000 NE-hez) injekcióhoz való víz) oldható fel, az injekciós üveg adapter segítségével. Infúzió céljára a készítményt aseptikus körülmények között kell elkészíteni. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja azt az összetevőt.

Lassan forgassa az injekciós üveget a por teljes feloldódásáig. Alkalmazás előtt a parenterális gyógyszereket meg kell nézni, hogy nem tartalmazznak-e szemcséket, illetve nem színeződtek-e el. A feloldódást követően az oldat tiszta. Ne használja fel a KOGENATE Bayer készítményt, ha az oldat látható szemcséket tartalmaz vagy zavaros.

Feloldás után az oldatot szívja vissza a fecskendőbe. A KOGENATE Bayer-t a csomaghoz mellékelt összetevők segítségével kell feloldani és alkalmazni.

Az oldatban lehetségesen előforduló szemcsék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrni. A szűrés az injekciós üveghez való adapter használatával történik.

Egyszeri alkalmazásra.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.



## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2000. augusztus 04.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. augusztus 06.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

Bayer Corporation (license holder)  
Bayer HealthCare LLC  
800 Dwight Way  
Berkeley, CA 94710  
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ – BIO-SET ESZKÖZHÖZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

KOGENATE Bayer 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz  
KOGENATE Bayer 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml KOGENATE Bayer 250 NE visszaoldást követően körülbelül 100 NE (250 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 500 NE visszaoldást követően körülbelül 200 NE (500 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 1000 NE visszaoldást követően körülbelül 400 NE (1000 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 2000 NE visszaoldást követően körülbelül 400 NE (2000 NE/5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 3000 NE visszaoldást követően körülbelül 600 NE (3000 NE/5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80, szacharóz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

##### **Bio-Set eszköz:**

- 1 db injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg Bio-Set eszközzel.
- 1 db 2,5 ml vagy 5 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó előretöltött fecskendő külön dugattyúval.
- 1 db vénapunkciós készlet
- 2 db egyszer használatos alkoholos törülő
- 2 db száraz törülő
- 2 db ragtapasz

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazás; egyszerre csak egy adag alkalmazható.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

EXP (Szobahőmérsékleten történő tárolás esetén a 12 hónapos időszak letelte): .....

E dátum után nem alkalmazható.

A címkén jelzett lejárat dátumig tárolható legfeljebb 25°C-on, legfeljebb 12 hónapig. Az új lejárat dátumot tüntesse fel a dobozon. Feloldást követően a készítményt 3 órán belül fel kell használni!  
Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget és az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

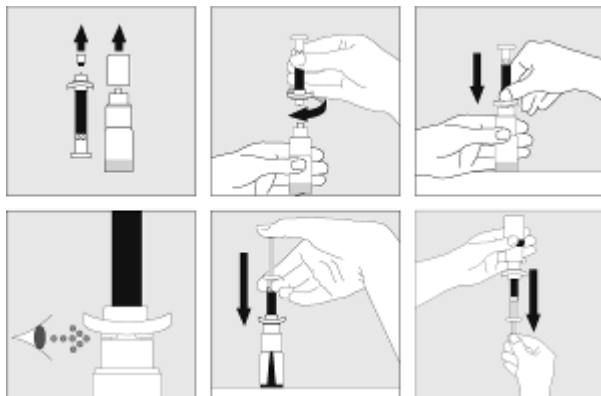
## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!



## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:  
SN:  
NN:



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ – ÜVEG ADAPTER

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

KOGENATE Bayer 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz  
KOGENATE Bayer 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml KOGENATE Bayer 250 NE visszaoldást követően körülbelül 100 NE (250 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 500 NE visszaoldást követően körülbelül 200 NE (500 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 1000 NE visszaoldást követően körülbelül 400 NE (1000 NE/2,5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 2000 NE visszaoldást követően körülbelül 400 NE (2000 NE/5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

Egy ml KOGENATE Bayer 3000 NE visszaoldást követően körülbelül 600 NE (3000 NE/5 ml) humán VIII. véralvadási faktort (INN: alfa-oktokog) tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80, szacharóz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

##### Üveg adapter:

1 db injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg  
1 db 2,5 ml vagy 5 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó előretöltött fecskendő külön dugattyúval  
1 db injekciós üveg adapter  
1 db vénapunkciós készlet  
2 db egyszer használatos alkoholos törlő  
2 db száraz törlő  
2 db ragtapasz

## **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intravénás alkalmazás; egyszerre csak egy adag alkalmazható.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

## **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

## **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

EXP (Szobahőmérsékleten történő tárolás esetén a 12 hónapos időszak letelte):

E dátum után nem alkalmazható.

A címkén jelzett lejárat dátumig tárolható legfeljebb 25°C-on, legfeljebb 12 hónapig. Az új lejárat dátumot tüntesse fel a dobozon. Feloldást követően a készítményt 3 órán belül fel kell használni!  
Feloldás után hűtőszekrényben nem tárolható.

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget és az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

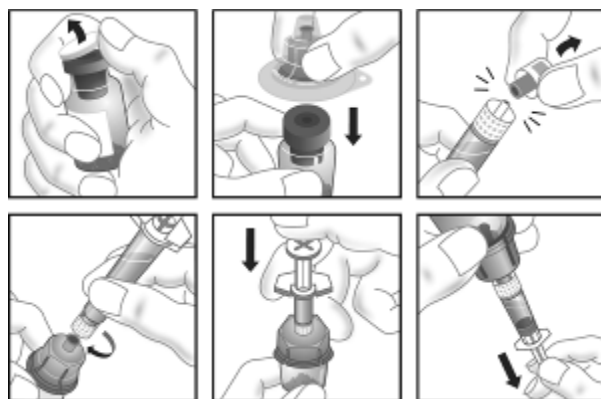
## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!



## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:  
SN:  
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**OLDATOS INJEKCIÓHOZ VALÓ PORT TARTALMAZÓ INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

KOGENATE Bayer 250 NE por oldatos injekcióhoz  
KOGENATE Bayer 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.  
KOGENATE Bayer 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

Intravénás alkalmazás.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

250 NE alfa-oktokog (feloldás után 100 NE/ml).  
500 NE alfa-oktokog (feloldás után 200 NE/ml).  
1000 NE alfa-oktokog (feloldás után 400 NE/ml).  
2000 NE alfa-oktokog (feloldás után 400 NE/ml).  
3000 NE alfa-oktokog (feloldás után 600 NE/ml).

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Bayer-Logo

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**2,5 ML vagy 5 ML INJEKCIÓHOZ VALÓ VIZET TARTALMAZÓ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Injekcióhoz való víz

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

2,5 ml [250/500/1000 NE hatáserősségek feloldásához]  
5 ml [2000/3000 NE hatáserősségek feloldásához]

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

**KOGENATE Bayer 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz**  
**KOGENATE Bayer 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz**  
**KOGENATE Bayer 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz**  
**KOGENATE Bayer 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz**  
**KOGENATE Bayer 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz**  
Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a KOGENATE Bayer, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a KOGENATE Bayer alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a KOGENATE Bayer készítményt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a KOGENATE Bayer készítményt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer a KOGENATE Bayer és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A KOGENATE Bayer rekombináns humán VIII. véralvadási faktor hatóanyagot (alfa-oktokogot) tartalmaz.

A KOGENATE Bayer vérzés kezelésére vagy megelőzésére ajánlott A-típusú hemofília (a VIII. faktor örökletes hiánya) esetén felnőtteknek, serdülőknek és bármely korosztályba tartozó gyermekeknek. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

### 2. Tudnivalók KOGENATE Bayer alkalmazása előtt

**Ne alkalmazza a KOGENATE Bayer készítményt,**

- ha allergiás az alfa-oktokogra vagy a gyógyszer (6. pontban és a 2. pont végén felsorolt) egyéb összetevőjére.
  - ha allergiás az egér- vagy hörcsögfehérjére.
- Ha nem biztos benne, kérdezze meg erről orvosát.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

**A KOGENATE Bayer fokozott elővigyázatossággal alkalmazható, és beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:**

- mellkasi szorító érzést, szédülést tapasztal, rosszul érzi magát, hirtelen elgyengül vagy állva szédül, lehet, hogy ritka, súlyos, hirtelen fellépő allergiás reakciót tapasztal (az úgynevezett

anafilaxiás reakciót) erre a gyógyszerre. Ha ezeket a tüneteket észleli, **azonnal hagyja abba a készítmény alkalmazását**, és forduljon orvoshoz.

- a vérzése a gyógyszer általában alkalmazott adagjával nem szüntethető meg. Az inhibitorok, azaz gátló hatású ellenanyagok (antitestek) kialakulása egy ismert komplikáció, amely valamennyi VIII-as faktor tartalmú készítmény alkalmazásakor előfordulhat. Ezek az inhibitorok – különösen akkor, ha nagy mennyiségben vannak jelen – megakadályozzák hogy a kezelés megfelelően kifejtse a hatását, ezért gondosan ellenőrizni fogják, hogy Önnél, illetve gyermekénél nem jelennek-e meg ilyen inhibitorok. Amennyiben a vérzés nem állítható el Önnél, illetve gyermekénél a KOGENATE Bayer készítménnyel, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- Önnél korábban VIII. faktor inhibitor alakult ki, és más VIII. faktor készítményre vált, akkor fennáll a kockázata annak, hogy ez az inhibitor ismét megjelenik.
- korábban azt mondták Önnek, hogy szívbetegségben szenved, vagy szívbetegség kockázata áll fenn Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- a KOGENATE Bayer beadásához Önnél egy centrális vénás kanülre van szükség. A centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények kockázata állhat fenn, beleértve a helyi fertőzéseket, a baktériumok véráramba kerülését (bakterémia), valamint a kanül bevezetésének helyén az érben kialakuló vérrögöt (trombózis).

Előfordulhat, hogy orvosa vizsgálatokat végezhet el annak megállapítására, hogy a gyógyszer alkalmazott adagja biztosítja-e a VIII. faktor megfelelő vérszintjét.

#### **Egyéb gyógyszerek és a KOGENATE Bayer**

Bár más gyógyszerkészítménnyel való kölcsönhatás nem ismert, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

#### **Gyermekek és serdülők**

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések minden életkorú felnőttre és gyermekekre vonatkoznak.

#### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

A KOGENATE Bayer terhesség és szoptatás alatti használatával, valamint a termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

KOGENATE Bayer nincs hatással a férfi vagy női termékenységre, mivel a hatóanyaga a testben természetes módon jelen van.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatását nem észlelték.

#### **A KOGENATE Bayer nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ezért nátriummentesnek tekintendő.

#### **Nyilvántartás**

Javasolt, hogy minden alkalommal, amikor Ön KOGENATE Bayer -t alkalmaz, jegyezze fel a készítmény nevét és gyártási számát.



### 3. Hogyan kell alkalmazni a KOGENATE Bayer készítményt?

Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy az Ön kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a nővért.

#### *Vérzés kezelése*

Orvosa ki fogja számítani a gyógyszer adagját és azt, hogy milyen gyakran kell alkalmaznia, hogy elérje a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet a vérében. A gyógyszer alkalmazott mennyiségét és adagolási gyakoriságát orvosa mindig az Ön egyéni szükségleteinek megfelelően állítja be. Azt, hogy mennyi KOGENATE Bayer-t kell alkalmaznia és milyen gyakorisággal kell használnia több tényező befolyásolja, mint például:

- az Ön testtömege
- az Ön hemofiliájának súlyossága
- a vérzés helye és súlyossága
- az inhibitorok megléte és mennyisége és milyen magas a titráció
- a szükséges VIII. faktor szint

#### *Vérzés megelőzése*

Ha a KOGENATE Bayer-t a vérzés megelőzésére használja (profilaxis), orvosa kiszámítja az Önnek megfelelő adagot. Ez általában testtömeg-kilogrammonként 20 – 40 NE alfa-oktokog, minden 2. - 3. napon adva. Azonban egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok adása válhatnak szükségessé.

#### *Laboratóriumi vizsgálatok*

Hangsúlyozottan ajánlott a plazma megfelelő időközönkénti laboratóriumi vizsgálatának elvégzése annak ellenőrzésére, hogy sikerült-e elérni és fenntartani a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet. Különösen nagyobb műtéteknél szükséges a faktorpótló terápia véralvadási vizsgálattal történő pontos monitorozása.

#### *Gyermekek és serdülők*

A KOGENATE Bayer bármilyen életkorú gyermekeknél alkalmazható.

#### *Ha a vérzés nem állítható el*

Amennyiben a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés a nyilvánvalóan megfelelő adaggal nem állítható el, előfordulhat, hogy a vérében VIII. faktor inhibitor van jelen. Ezt egy abban jártas szakembernek ellenőriznie kell.

Ha ezen gyógyszer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

#### *Inhibitorok jelenléte*

Ha orvosa azt mondta Önnek, hogy vérében VIII. faktor inhibitorok alakultak ki, akkor előfordulhat, hogy nagyobb mennyiségű gyógyszert kell használnia a vérzés csillapítására. Amennyiben ez az adag nem szünteti hatásosan a vérzést, orvosa a kezelést kiegészítő készítmény - VIIa faktor koncentrátum vagy (aktivált) protrombin komplex koncentrátum - adása mellett dönthet.

Az ilyen kezeléseket az A-típusú haemophilia kezelésében tapasztalt orvos írhatja elő. További információért forduljon orvosához.

Az orvosával történő egyeztetés nélkül ne növelje a vérzés csillapítására használt gyógyszer adagját.

#### *A beadás sebessége*

Ezt a gyógyszert intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzése határozza meg (maximális injektálási sebesség: 2 ml/perc).

#### *A kezelés időtartama*

Orvosa megmondja Önnek, hogy ezt a gyógyszert milyen gyakran, milyen időközönként kell használnia. A KOGENATE Bayer készítménnyel végzett faktorpótló terápia általában élethosszig tart.

## Hogyan kell beadni a Kogenate Bayer-t

Ez a gyógyszert a vénába kell beadni injekció formájában, 2 - 5 percen keresztül, a teljes mennyiségtől függően és az Ön kényelmének megfelelően, és 3 órán belül a feloldást követően fel kell használnia.

### *Hogyan kell a KOGENATE Bayer-t a beadáshoz előkészíteni*

Kizárólag a készítmény minden egyes csomagjához mellékelt eszközöket (port tartalmazó injekciós üveg Bio-Set kupakkal, oldószert és vénapunkciós készletet tartalmazó előretöltött fecskendő) használja. Ha ezek az eszközök nem használhatók, akkor kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja.

Az oldatban esetlegesen előforduló részecskék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrnie! A **szűrés** a feloldásra és/vagy alkalmazásra vonatkozó alábbi lépések követésével érhető el. A gyógyszer alkalmazásához a mellékelt vénapunkciós készletet használja, mivel abban beépített szűrő található. Ha a mellékelt vénapunkciós készlet nem használható, akkor egy különálló szűrőt használjon, ahogy a nővér vagy kezelőorvosa tanácsolja.

A beépített szűrő miatt a mellékelt vénapunkciós készletet tilos vérvételre használni! Ha az infúzió beadása előtt a vért vissza kell szívni, akkor szűrő nélküli infúziós szerelékkel használjon, majd injekciós szűrőn keresztül alkalmazza a készítményt. Ha bármilyen kérdése merülne fel ezzel a gyógyszerrel és a különálló, kompatibilis szűrőkkel kapcsolatban, akkor lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

Ez a gyógyszer **nem** keverhető más infúziós oldattal. Ne használja az oldatot, ha látható részecskéket tartalmaz vagy homályos. Kövesse a szigorúan a kezelőorvosa utasításait és alkalmazza a készítményt **a részletes utasítások szerint a feloldásra és az injekció beadására , amelyet a betegtájékoztató végén talál.**

### **Ha az előírtnál több KOGENATE Bayer készítményt alkalmazott**

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túladagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be. Ha az előírtnál több KOGENATE Bayer készítményt alkalmazott, értesítse kezelőorvosát.

### **Ha elfelejtette alkalmazni a KOGENATE Bayer készítményt**

- Azonnal folytassa a következő adagjával, és a továbbiakban alkalmazza az orvosa által meghatározott szabályos időközönként.
- **Ne** alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

### **Ha idő előtt abba kívánja hagyni a KOGENATE Bayer alkalmazását**

**Ne** hagyja abba a KOGENATE Bayer alkalmazását orvosa megkérdezése nélkül.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A **legsúlyosabb** mellékhatások a **túlérzékenységi reakciók**, illetve az anafilaxiás sokk (ritka mellékhatás).

Amennyiben allergiás vagy anafilaxiás reakció fordul elő, az injekció/infúzió beadását **azonnal le kell állítani. Kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

A VIII as faktor tartalmú gyógyszerekkel korábban még nem kezelt gyermekeknél nagyon gyakran (10 beteg közül többi mint 1-nél) kialakulhatnak inhibitor ellenanyagok (gátló hatású antitestek) (lásd

a 2. pontot), viszont a VIII as faktor készítménnyel korábban már (legalább 150 napig) kezelt betegeknel ez a kockázat nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érinthet) gyakorisággal jelentkezik. Ha bekövetkezik ez a komplikáció, előfordulhat, hogy a gyógyszer a továbbiakban nem fog hatni, és Ön, illetve gyermeke tartós vérzést tapasztalhat. Ilyen esetben azonnal forduljon kezelőorvosához.

#### **További lehetséges mellékhatások:**

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik)

- kiütés/viszkető kiütés
- helyi reakciók ott, ahol beadta az injekciót (pl. égető érzés, átmeneti bőrpír)

**Ritka** (1000 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik)

- túlérzékenységi reakciók, beleértve a súlyos, hirtelen jelentkező allergiás reakciót (amelybe beletartozhat a hányinger, csalánkiütés, angioödéma, hidegrázás, kipirulás, fejfájás, letargia, sípoló légzés vagy légzési nehézség, nyugtalanság, szapora szív működés, bizsergés vagy anafilaxiás sokk, pl. mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet, szédülés és émelygés, valamint enyhe vérnyomáscsökkenés, ami miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- láz.

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- az ízérzékelés zavara (különös íz)

Amennyiben injekció/infúzió közben az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet
- szédülés
- enyhe vérnyomáscsökkenés (amely miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- émelygés

az túlérzékenység vagy anafilaktikus reakció előjele lehet.

Ha allergiás vagy anafilaktikus reakciók lépnek fel, **azonnal szüntesse meg az injekció vagy infúzió adását. Azonnal forduljon orvoshoz.**

#### *Túlérzékenységi reakciók*

A klinikai vizsgálatok során egy betegnél sem jelent meg klinikailag jelentős mennyiségű ellenanyag a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szemben. A gyógyszerben található anyagokkal, pl. a nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége az erre hajlamos betegek esetében fennáll.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a KOGENATE Bayer készítményt tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget és az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozában.

A címkén jelzett lejáratási időn belül, a külső csomagolásban tárolt gyógyszer szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltékor, vagy a gyógyszer injekciós üvegén lévő lejáratási dátummal, amelyik előbb következik, a gyógyszer felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejáratási dátumot fel kell tüntetni a külső csomagoláson.

Feloldás után hűtőszekrényben **nem** tárolható. A feloldott készítményt 3 órán belül fel kell használni. A készítmény egy alkalommal használható fel. A fel nem használt oldat hulladékként kezelendő.

A csomagoláson és a címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után **ne** alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

**Ne** alkalmazza ezt a gyógyszert, ha látható részecskéket tartalmaz vagy zavaros.

Semmilyen gyógyszert **ne** dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a KOGENATE Bayer készítmény**

*Por:*

A készítmény **hatóanyaga** a rekombináns DNS-technológiával előállított VIII.humán véralvadási faktor (alfa-oktokog). Minden üveg KOGENATE Bayer 250, 500, 1000, 2000 vagy 3000 NE oktagon alfát tartalmaz.

**Egyéb** összetevők: glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80 és szacharóz (*lásd a 2. pont végét*).

*Oldószer:*

Injekcióhoz való víz

### **Milyen a KOGENATE Bayer külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A KOGENATE Bayer készítmény kiszerelése: fehér vagy enyhén sárga színű por vagy pogácsa és oldószer oldatos injekcióhoz. Az előretöltött fecskendő injekcióhoz való vizet tartalmaz az üveg tartalmának a feloldáshoz. Feloldás után az oldat tiszta. A KOGENATE Bayer készítmény minden egyes csomagja tartalmazza a feloldáshoz és beadáshoz szükséges orvosi eszközöket.

Minden csomag KOGENATE Bayer tartalmaz egy Bio-Set eszközhöz való injekciós üveget és egy előretöltött fecskendőt külön dugattyúval, valamint vénapunkciós készletet ( a vénába történő injekciózáshoz), két alkoholos törlőt, két száraz törlőt és két ragtapaszt.

### **Forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

### **Gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел.: 359 02 81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

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

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

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

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

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

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.

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

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom**

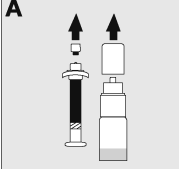

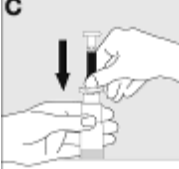
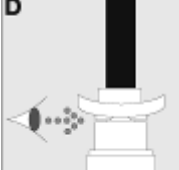
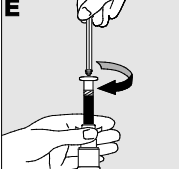


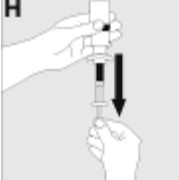
Bayer plc



Tel: +44-(0)118 206 3000

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

**Részletes utasítások KOGENATE Bayer feloldásra és az injekció beadására üveg védőkupakkal (Bio-Set eszköz) használata**

1.	Szappannal és meleg vízzel alaposan mossa meg a kezét. Az oldatot tiszta és száraz felületen kell előkészíteni.	
2.	A bontatlan, port tartalmazó injekciós üveget és az oldószeres fecskendőt melegítse a tenyerében addig, amíg nem érzi ugyanolyan melegnek, mint a kezét. Az anyag nem lehet melegebb a testhőmérsékletnél (ne legyen melegebb 37 C-nál).	
3.	Néhányszor óvatosan oldalra mozgatva és ezzel egyidejűleg felfelé húzva távolítsa el a port tartalmazó injekciós üveg védőkupakját. Távolítsa el a fehér kupakhoz rögzített gumidugót (A) a fecskendőről.	
4.	Óvatosan csavarja a fecskendőt a port tartalmazó injekciós üvegre (B).	
5.	Helyezze az injekciós üveget szilárd, nem csúszós felületre, és egyik kezével tartsa határozottan. Majd hüvelyk- és mutatóujja segítségével (C) erőteljesen nyomja le a fecskendő hegyénél lévő nyomólapot, amíg a nyomólap hozzá nem ér a Bio-Set felső széléhez.	
Ez jelzi, hogy a rendszer aktiválódott (D).		
6.	A gumidugóba csavarva csatlakoztassa a dugattyút a fecskendőhöz (E).	
7.	A fecskendő dugattyújának lassú benyomásával fecskendezze be az oldószert a port tartalmazó injekciós üvegbe (F).	
8.	Az injekciós üveg lassú forgatásával oldja fel a port (G). <b>Ne rázza az injekciós üveget!</b> Használat előtt ellenőrizze, hogy a por teljesen feloldódott-e. Beadás előtt nézze meg, hogy nem tartalmaz-e részecskéket, illetve nem színeződött-e el. <b>Ne használjon fel olyan oldatot, ami látható részecskéket tartalmaz, vagy zavaros.</b>	
9.	Fordítsa meg az injekciós üveget és a fecskendőt, majd a dugattyú lassú és egyenes kihúzásával szívja át az oldatot a fecskendőbe (H). Ügyeljen arra, hogy az injekciós üveg teljes tartalma átkerüljön a fecskendőbe. Tartsa a fecskendőt felfelé és addig nyomja be a dugattyút, amíg az összes levegő el nem távozik fecskendőből.	

<p>10. Alkalmazzon érszorítót. Határozza meg az injekció helyét, tisztítsa meg a bőrt alkoholos törlővel, és az orvos utasításának megfelelően - antiszeptikus körülményeket biztosítva – készítse elő az injekció helyét. Szűrje meg a vénát és rögzítse a vénapunkciós készletet ragtapasszal.</p>	
<p>11. Csavarja ki a fecskendőt és válassza le az injekciós tüveget (I).</p>	
<p>12. Az óramutató járásával megegyező irányban csavarja a fecskendőt a vénapunkciós készletbe, ügyelve arra, hogy ne kerüljön vér a fecskendőbe (J).</p>	
<p>13. Távolítsa el az érszorítót!</p>	
<p>14. 2 – 5 perc alatt fecskendezze be a vénájába az oldatot, közben figyelje a tű helyzetét. A beadás sebessége az Ön egyéni toleranciáján alapuljon, de a maximális beadási sebesség nem lehet nagyobb, mint 2 ml/perc.</p>	
<p>15. Ha újabb adag beadására van szükség, az óramutató járásával ellenkező irányban kicsavarva távolítsa el az üres fecskendőt. Oldja fel a kívánt mennyiségű terméket, ismételje meg a 2–9. lépéseket egy új fecskendő használatával, és csatlakoztassa a vénapunkciós helyre.</p>	
<p>16. Ha nincs szükség újabb adag beadására, távolítsa el a vénapunkciós készletet és a fecskendőt. Nyújtsa ki a karját és kb. 2 percig szorítson vattát az injekció helyére. Végül helyezzen kis szorítókötést a beadás helyére, és szükség esetén használjon ragtapaszt is.</p>	

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

**KOGENATE Bayer 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz**  
**KOGENATE Bayer 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz**  
**KOGENATE Bayer 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz**  
**KOGENATE Bayer 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz**  
**KOGENATE Bayer 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz**  
Rekombináns VIII. véralvadási faktor (alfa-oktokog)

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a KOGENATE Bayer, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a KOGENATE Bayer alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a KOGENATE Bayer készítményt?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a KOGENATE Bayer készítményt tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer a KOGENATE Bayer és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A KOGENATE Bayer rekombináns humán VIII. véralvadási faktor hatóanyagot (alfa-oktokogot) tartalmaz.

A KOGENATE Bayer vérzés kezelésére vagy megelőzésére ajánlott A-típusú hemofília (a VIII. faktor örökletes hiánya) esetén felnőtteknek, serdülőknél és bármely korosztályba tartozó gyermekeknek. A készítmény nem tartalmaz von Willebrand-faktort, ezért von Willebrand-betegség esetén nem alkalmazható.

### 2. Tudnivalók KOGENATE Bayer alkalmazása előtt

**Ne alkalmazza a KOGENATE Bayer készítményt,**

- ha allergiás az alfa-oktokogra vagy a gyógyszer (6. pontban és a 2. pont végén felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha allergiás az egér- vagy hörcsögfehérjére.

Ha nem biztos benne, kérdezze meg erről kezelőorvosát.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

**A KOGENATE Bayer fokozott elővigyázatossággal, alkalmazható, és beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:**

- mellkasi szorító érzést, szédülést tapasztal, rosszul érzi magát, hirtelen elgyengül vagy állva szédül, lehet, hogy ritka, súlyos, hirtelen fellépő allergiás reakciót tapasztal (az úgynevezett



anafilaxiás reakciót) erre a gyógyszerre. Ha ezeket a tüneteket észleli, **azonnal hagyja abba a készítmény alkalmazását**, és forduljon orvoshoz.

- Előfordulhat, hogy orvosa vizsgálatokat végezhet el annak megállapítására, hogy a gyógyszer alkalmazott adagja biztosítja-e a VIII. faktor megfelelő vérszintjét.
- a vérzése a gyógyszer általában alkalmazott adagjával nem szüntethető meg Az inhibitorok, azaz gátló hatású ellenanyagok (antitestek) kialakulása egy ismert komplikáció, amely valamennyi VIII-as faktor tartalmú készítmény alkalmazásakor előfordulhat. Ezek az inhibitorok – különösen akkor, ha nagy mennyiségben vannak jelen – megakadályozzák hogy a kezelés megfelelően kifejtse a hatását, ezért gondosan ellenőrizni fogják, hogy Önnél, illetve gyermekénél nem jelennek-e meg ilyen inhibitorok. Amennyiben a vérzés nem állítható el Önnél, illetve gyermekénél a KOGENATE Bayer készítménnyel, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- Önnél korábban VIII. faktor inhibitor alakult ki, és más VIII. faktor készítményre vált, akkor fennáll a kockázata annak, hogy ez az inhibitor ismét megjelenik.
- korábban azt mondták Önnek, hogy szívbetegségben szenved, vagy szívbetegség kockázata áll fenn Önnél, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- a KOGENATE Bayer beadásához Önnél egy centrális vénás kanülre van szükség. A centrális vénás kanüllel kapcsolatos szövődmények kockázata állhat fenn, beleértve a helyi fertőzéseket, a baktériumok véráramba kerülését (bakterémia), valamint a kanül bevezetésének helyén az érben kialakuló vérrögöt (trombózis).

Előfordulhat, hogy orvosa vizsgálatokat végezhet el annak megállapítására, hogy a gyógyszer alkalmazott adagja biztosítja-e a VIII. faktor megfelelő vérszintjét.

### **Egyéb gyógyszerek és a KOGENATE Bayer**

Bár más gyógyszerkészítménnyel való kölcsönhatás nem ismert, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

### **Gyermekek és serdülők**

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések minden életkorú felnőttre és gyermekekre vonatkoznak.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

A KOGENATE Bayer terhesség és szoptatás alatti használatával, valamint a termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. Ezért, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

KOGENATE Bayer nincs hatással a férfi vagy női termékenységre, mivel a hatóanyaga a testben természetes módon jelen van.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatását nem észlelték.

### **A KOGENATE Bayer nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 ml (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

### **Nyilvántartás**

Javasolt, hogy minden alkalommal, amikor Ön KOGENATE Bayer -t alkalmaz, jegyezze fel a készítmény nevét és gyártási számát.

### 3. Hogyan kell alkalmazni a KOGENATE Bayer készítményt?

Ezt a gyógyszert mindig pontosan a betegtájékoztatóban leírtaknak, vagy az Ön kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a nővért.

#### *Vérzés kezelése*

Orvosa ki fogja számítani a gyógyszer adagját és azt, hogy milyen gyakran kell alkalmaznia, hogy elérje a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet a vérében. A gyógyszer alkalmazott mennyiségét és adagolási gyakoriságát orvosa mindig az Ön egyéni szükségleteinek megfelelően állítja be. Azt, hogy mennyi KOGENATE Bayer-t kell alkalmaznia és milyen gyakorisággal kell használnia több tényező befolyásolja, mint például:

- az Ön testtömege
- az Ön hemofiliájának súlyossága
- a vérzés helye és súlyossága
- az inhibitorok megléte és mennyisége és milyen magas a titráció
- a szükséges VIII. faktor szint

#### *Vérzés megelőzése*

Ha a KOGENATE Bayer-t a vérzés megelőzésére használja (profilaxis), orvosa kiszámítja az Önnek megfelelő adagot. Ez általában testtömeg-kilogrammonként 20–40 NE alfa-oktokog, minden 2.-3. napon adva. Azonban egyes esetekben, különösen fiatal betegeknél, rövidebb adagolási időközök vagy magasabb adagok adása válhatnak szükségessé.

#### *Laboratóriumi vizsgálatok*

Hangsúlyozottan ajánlott a plazma megfelelő időközönkénti laboratóriumi vizsgálatának elvégzése annak ellenőrzésére, hogy sikerült-e elérni és fenntartani a szükséges VIII. faktor aktivitási szintet. Különösen nagyobb műtéteknél szükséges a faktorpótló terápia véralvadási vizsgálattal történő pontos monitorozása.

#### *Gyermekek és serdülők*

A KOGENATE Bayer bármilyen életkorú gyermekeknél alkalmazható.

#### *Ha a vérzés nem állítható el*

Amennyiben a VIII. faktor várt aktivitási szintjét a plazmában nem sikerül elérni, vagy ha a vérzés a nyilvánvalóan megfelelő adaggal nem állítható el, előfordulhat, hogy a vérében VIII. faktor inhibitor van jelen. Ezt egy abban jártas szakembernek ellenőriznie kell.

Ha ezen gyógyszer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy csekélynek érzi, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

#### *Inhibitorok jelenléte*

Ha orvosa azt mondta Önnek, hogy vérében VIII. faktor inhibitorok alakultak ki, akkor előfordulhat, hogy nagyobb mennyiségű gyógyszert kell használnia a vérzés csillapítására. Amennyiben ez az adag nem szünteti hatásosan a vérzést, orvosa a kezelést kiegészítő készítmény - VIIa faktor koncentrátum vagy (aktivált) protrombin komplex koncentrátum - adása mellett dönthet.

Az ilyen kezeléseket az A-típusú haemophilia kezelésében tapasztalt orvos írhatja elő. További információért forduljon orvosához.

Az orvosával történő egyeztetés nélkül ne növelje a vérzés csillapítására használt gyógyszer adagját.

#### *A beadás sebessége*

Ezt a gyógyszert intravénásan kell beadni több perces időtartam alatt. A beadás sebességét a beteg komfortérzése határozza meg (maximális injektálási sebesség: 2 ml/perc).

#### *A kezelés időtartama*

Orvosa megmondja Önnek, hogy ezt a gyógyszert milyen gyakran, milyen időközönként kell használnia. A KOGENATE Bayer készítménnyel végzett faktorpótló terápia általában élethosszig tart.

#### **Hogyan kell beadni a Kogenate Bayer-t**

Ez a gyógyszert a vénába kell beadni injekció formájában, 2 - 5 percen keresztül, a teljes mennyiségtől függően és az Ön kényelmének megfelelően, és 3 órán belül a feloldást követően fel kell használnia.

#### *Hogyan kell a KOGENATE Bayer-t a beadáshoz előkészíteni*

Kizárólag a készítmény minden egyes csomagjához mellékelt eszközöket (üveg adapter, oldószert és vénapunkciós készletet tartalmazó előretöltött fecskendő) használja. Ha ezek az eszközök nem használhatók, akkor kérjük, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Ha a csomag bármelyik összetevőjét kinyitották vagy sérült, akkor ne használja.

Az oldatban esetlegesen előforduló részecskék eltávolítása céljából a feloldott készítményt az alkalmazás előtt át kell szűrnie! **A szűrést az üveg adapter használatával végezheti el.**

A beépített szűrő miatt a mellékelt vénapunkciós készletet tilos vérvételre használni!

Ez a gyógyszer **nem** keverhető más infúziós oldattal. Ne használja az oldatot, ha látható részecskéket tartalmaz vagy homályos. Kövesse a szigorúan a kezelőorvosa utasításait és alkalmazza a készítményt **a részletes utasítások szerint a feloldásra és az injekció beadására , amelyet a betegtájékoztató végén talál.**

#### **Ha az előírtnál több KOGENATE Bayer készítményt alkalmazott**

A rekombináns VIII. véralvadási faktor túladagolásával kapcsolatos esetekről nem számoltak be. Ha az előírtnál több KOGENATE Bayer készítményt alkalmazott, értesítse kezelőorvosát.

#### **Ha elfelejtette alkalmazni a KOGENATE Bayer készítményt**

- Azonnal folytassa a következő adagjával, és a továbbiakban alkalmazza az orvosa által meghatározott szabályos időközönként.
- Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abba kívánja hagyni a KOGENATE Bayer alkalmazását**

Ne hagyja abba a KOGENATE Bayer alkalmazását orvosa megkérdezése nélkül.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A **legsúlyosabb** mellékhatások a **túlérzékenységi reakciók**, illetve az anafilaxiás sokk (ritka mellékhatás).

Amennyiben allergiás vagy anafilaxiás reakció fordul elő, az injekció/infúzió beadását **azonnal le kell állítani. Kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához.**

A VIII as faktor tartalmú gyógyszerekkel korábban még nem kezelt gyermekeknél nagyon gyakran (10 beteg közül többi mint 1-nél) kialakulhatnak inhibitor ellenanyagok (gátló hatású antitestek) (lásd a 2. pontot), viszont a VIII as faktor készítménnyel korábban már (legalább 150 napig) kezelt betegeknél ez a kockázat nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érinthet) gyakorisággal jelentkezik. Ha bekövetkezik ez a komplikáció, előfordulhat, hogy a gyógyszer a

továbbiakban nem fog hatni, és Ön, illetve gyermeke tartós vérzést tapasztalhat. Ilyen esetben azonnal forduljon kezelőorvosához.

#### **További lehetséges mellékhatások:**

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik)

- kiütés/viszkető kiütés
- helyi reakciók ott, ahol beadta az injekciót (pl. égető érzés, átmeneti bőrpír)

**Ritka** (1000 betegből legfeljebb 1 betegnél jelentkezik)

- túlérzékenységi reakciók, beleértve a súlyos, hirtelen jelentkező allergiás reakciót (amelybe beletartozhat a hányinger, csalánkiütés, angioödéma, hidegrázás, kipirulás, fejfájás, letargia, sípoló légzés vagy légzési nehézség, nyugtalanság, szapora szív működés, bizsergés vagy anafilaxiás sokk, pl. mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet, szédülés és émelygés, valamint enyhe vérnyomáscsökkenés, ami miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- láz.

**Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- az ízérzékelés zavara (különös íz)

Amennyiben injekció/infúzió közben az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- mellkasi szorító érzés/általános rossz közérzet
- szédülés
- enyhe vérnyomáscsökkenés (amely miatt álló helyzetben ájulásközeli érzést tapasztalhat)
- émelygés

az túlérzékenység vagy anafilaktikus reakció előjele lehet.

Ha allergiás vagy anafilaktikus reakciók lépnek fel, **azonnal szüntesse meg az injekció vagy infúzió adását. Azonnal forduljon orvoshoz.**

#### *Túlérzékenységi reakciók*

A klinikai vizsgálatok során egy betegnél sem jelent meg klinikailag jelentős mennyiségű ellenanyag a készítményben nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szemben. A gyógyszerben található anyagokkal, pl. a nyomokban jelen levő egér- és hörcsögfehérjével szembeni allergiás reakció lehetősége az erre hajlamos betegek esetében fennáll.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell a KOGENATE Bayer 3000 NE készítményt tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget és az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozában.

A címkén jelzett lejárati időn belül, a külső csomagolásban tárolt gyógyszer szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C) korlátozott ideig, 12 hónapig tárolható. Ebben az esetben a 12 hónap leteltékor, vagy a gyógyszer injekciós üvegén lévő lejárati dátummal, amelyik előbb következik, a gyógyszer felhasználhatósági időtartama véget ér. Az új lejárati dátumot fel kell tüntetni a külső csomagoláson.

Feloldás után hűtőszekrényben **nem** tárolható. A feloldott készítményt 3 órán belül fel kell használni. A készítmény egy alkalommal használható fel. A fel nem használt oldat hulladékként kezelendő.

A csomagoláson és a címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után **ne** alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

**Ne** alkalmazza ezt a gyógyszert, ha látható részecskéket tartalmaz vagy zavaros.

Semmilyen gyógyszert **ne** dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a KOGENATE Bayer készítmény**

#### *Por*

A készítmény **hatóanyaga** a rekombináns DNS-technológiával előállított VIII. humán véralvadási faktor (alfa-oktokog). Minden üveg KOGENATE Bayer 250, 500, 1000, 2000 vagy 3000 NE oktagon alfát tartalmaz.

**Egyéb** összetevők: glicin, nátrium-klorid, kalcium-klorid, hisztidin, poliszorbát 80 és szacharóz (*lásd a 2. pont végét*).

#### *Oldószer*

Injekcióhoz való víz, sterilizált.

### **Milyen a KOGENATE Bayer külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A KOGENATE Bayer készítmény kiszereleése: fehér vagy enyhén sárga színű por vagy pogácsa és oldószer oldatos injekcióhoz. Az előretöltött fecskendő injekcióhoz való vizet tartalmaz az üveg tartalmának a feloldáshoz. Feloldás után az oldat tiszta. A KOGENATE Bayer készítmény minden egyes csomagja tartalmazza a feloldáshoz és beadáshoz szükséges orvosi eszközöket.

Minden csomag KOGENATE Bayer tartalmaz egy injekciós üveget és egy előretöltött fecskendőt külön dugattyúval, valamint vénapunkciós készletet ( a vénába történő injekciózáshoz), két alkoholos törlőt, két száraz törlőt és két ragtapaszt.

### **Forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

### **Gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел.: 359 02 81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

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

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

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

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

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

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.

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

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom**


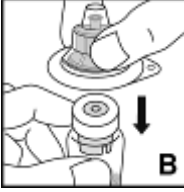
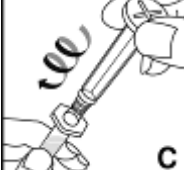

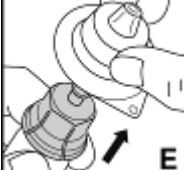

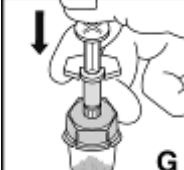
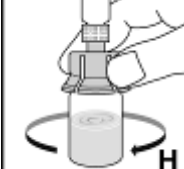
Bayer plc

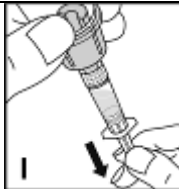
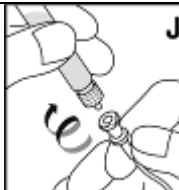
Tel: +44-(0)118 206 3000

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

**Részletes utasítások KOGENATE Bayer feloldásra és az injekció beadására injekciós üveg és üveg adapter esetén**

1.	Szappannal és meleg vízzel alaposan mossa meg a kezét. Az oldatot tiszta és száraz felületen kell előkészíteni.	
2.	A bontatlan, port tartalmazó injekciós üveget és az oldószeres fecskendőt melegítse a tenyerében kellemes hőmérsékletűre (ne legyen melegebb 37 C-nál).	
3.	Távolítsa el a védőkupakot az üvegről (A) és törölje át a vialban lévő gumidugót egy alkoholos törlőkendővel, majd hagyja megszáradni.	
4.	Helyezze az <b>injekciós üveget</b> szilárd, nem csúszós felületre. Szedje le a papírborítást az injekciós üveg adapter műanyag burkolatáról. <b>Ne</b> távolítsa el az adaptert a műanyag burkolatból. Az adapter burkolatát tartva helyezze azt az injekciós üvegre, és erősen nyomja lefelé (B). Az adapter így ráerősíthető az injekciós üveg kupakjára. <b>Ne</b> távolítsa el az adapter burkolatát ennél a lépésnél.	
5.	Tartsa függőlegesen a steril, injekcióhoz való vízzel előre töltött fecskendőt, fogja meg a fecskendő dugattyút az ábrának megfelelően, és csatlakoztassa a dugattyút a menetes dugóhoz, erősen, az óramutató járásának megfelelő irányba csavarva (C).	
6.	A fecskendőt a hengeres részénél fogva, pattintsa le a hegyéről a fecskendő kupakot (D). <b>Ne</b> érjen hozzá a fecskendő hegyéhez a kezével, és más felülethez se érintse hozzá. Tegye félre a fecskendőt a későbbi használatra.	
7.	Most távolítsa el és dobja ki az adapter burkolatát (E).	
8.	Csatlakoztassa az előre töltött fecskendőt a menetes injekciós üveg adapterhez, az óramutató járásának megfelelő irányba csavarva (F).	
9.	A fecskendő dugattyú lassú lenyomásával fecskendezze be az oldószert (G).	
10.	Az injekciós üveg lassú forgatásával oldja fel a port (H). Az injekciós üveget ne rázza! Ellenőrizze, hogy a por teljesen feloldódott-e. Alkalmazás előtt nézze meg, hogy nem tartalmaz-e részecskéket, illetve nem színeződött-e el. <b>Ne</b> használjon fel olyan oldatot, ami látható részecskéket tartalmaz, vagy zavaros.	

<p>11. Fogja meg az injekciós üveget a végénél, az injekciós üveg adapter és a fecskendő fölött <b>(I)</b>. Töltse meg a fecskendőt, a dugattyút lassú és finom kihúzásával. Ellenőrizze, hogy az injekciós üveg teljes tartalma a fecskendőbe jutott-e. Tartsa a fecskendőt felfelé és addig nyomja be a dugattyút, amíg az összes levegő el nem távozik fecskendőből.</p>	
<p>12. Alkalmazzon érszorítót.</p>	
<p>13. Határozza meg az injekció helyét, tisztítsa meg bőrét egy alkoholos törlőkendővel és kezelőorvosa tanácsának megfelelően, antiszeptikus körülményeket biztosítva készítse elő az injekció helyét.</p>	
<p>14. Szúrja meg a vénát, és rögzítse a vénapunkciós készletet ragtapasszal.</p>	
<p>15. Az injekciós adaptert a helyén tarva távolítsa el a fecskendőt az injekciós üveg adapterből (utóbbi továbbra is csatlakoztatva marad az injekciós üveghez). Csatlakoztassa a fecskendőt a vénapunkciós készlethez, ügyelve arra, hogy ne kerüljön vér a fecskendőbe. <b>(J)</b>.</p>	
<p>16. Távolítsa el az érszorítót.</p>	
<p>17. Néhány perc alatt fecskendezze be a vénájába az oldatot, közben figyelje a tű helyzetét. A beadás sebessége az Ön egyéni toleranciáján alapuljon, de a maximális beadási sebesség nem lehet nagyobb, mint 2 ml/perc.</p>	
<p>18. Ha újabb adag beadására van szükség, alkalmazzon egy új fecskendőt, a fentekben leírtak alapján feloldott készítménnyel.</p>	
<p>19. Ha nincs szükség újabb adag beadására, távolítsa el a vénapunkciós készletet és a fecskendőt. Nyújtsa ki a karját és kb. 2 percig szorítson vattát az injekció helyére. Végül helyezzen kis szorítókötést beadás helyére, és szükség esetén használjon ragtapaszt is.</p>	



**IV. melléklet**  
**Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

A kongenitális haemophilia kezelése jelenleg a VIII-as véralvadási faktorra (FVIII) végzett, profilaktikus vagy szükség szerinti helyettesítő terápián alapul. Az FVIII helyettesítő terápiát alapvetően a készítmények két széleskörű osztályára lehet felosztani: plazmából kivont (pdFVIII) és rekombináns (rFVIII) FVIII. Az Európai Unióban számtalan különböző pdFVIII és rFVIII készítmény van forgalomban.

Az FVIII-kezelés fő szövődménye az IgG alloantitestek (inhibitorok) megjelenése, amelyek semlegesítik az FVIII hatását, ezáltal a vérzés kontrolljának elvesztését eredményezik. Gondos, egyéni menedzselést igényel azoknak a betegeknek a kezelése, akiknél inhibitorok alakultak ki, és ezek a betegek rezisztensek lehetnek a terápiára.

A pdFVIII- és rFVIII-kezelés egyaránt inhibitorok kialakulásához vezethet (a Bethesda-vizsgálat Nijmegen-módszerével vizsgálták, és  $\geq 0,6$  Bethesda-egységben (BU) állapították meg az inhibitorok „alacsony titerét”,  $>5$  BU-ban pedig az inhibitorok „magas titerét”).

Az FVIII-készítményeket kapó, haemophilia A-ban szenvedő betegeknél leginkább a korábban nem kezelt betegeknél vagy minimálisan kezelt betegeknél (akik a kezelés első 50 napján belül vannak) alakulnak ki inhibitorok. Kevésbé valószínű az inhibitorok megjelenése a korábban kezelt betegeknél.

Az inhibitorképződés ismert kockázati tényezőit beteggel kapcsolatos és kezeléssel kapcsolatos tényezőkre lehet felosztani:

- A beteggel kapcsolatos kockázati tényezők közé tartozik az F8 génmutáció típusa, a haemophilia súlyossága, az etnikai hovatartozás, a családi kórelőzményben szereplő inhibitorképződés, valamint a lehetséges HLA-DR (humán leukocita antigén - D-antigénnel kapcsolatos) tulajdonság.
- A kezeléssel kapcsolatos tényezők közé tartozik az expozíció intenzitása, az expozíciós napok száma, a profilaxisnál nagyobb kockázatot jelentő, szükség szerinti kezelés, különösen az olyan veszélyjelek esetében, mint a trauma vagy műtét, illetve a fiatal életkor az első kezelésnél magasabb kockázatot jelent.

Hogy vajon jelentős különbség van-e az inhibitorképződés kockázatában az FVIII helyettesítő készítmények különböző típusai között, továbbra is bizonytalan. Az egyes FVIII osztályokban a készítmények közötti különbségek és ennek következtében az egyes készítmények kockázatának eltérései biológiailag valószerűek. A pdFVIII osztály von Willebrand-faktort (VWF) tartalmazó és nem tartalmazó készítményekből állnak, és a VWF-tartalmú készítményekben a VWF-szintek eltérőek. Egyes kísérleti vizsgálatok arra utaltak, hogy a VWF szerepet játszik az FVIII-epitópok antigén-prezentáló sejtek általi felismerés elleni védelmében, ezáltal csökkenti az immunogenitást, bár ez még elméleti. A VWF nincs jelen az rFVIII-készítményekben, azonban jelentős heterogenitás figyelhető meg az rFVIII osztályon belül, például a különböző alkalmazott gyártási folyamatok miatt, és az elmúlt 20 évben számos készítményt állítottak elő különböző gyártók. Ezek az eltérő gyártási folyamatok (beleértve az rFVIII készítmények előállításához használt, különböző sejtvonalakat) elméletben különböző immunogenitást eredményezhetnek.

2016 májusában egy nyílt elrendezésű, randomizált, kontrollált vizsgálatot publikáltak a New England Journal of Medicine című folyóiratban<sup>1</sup>, amelynek célja a két csoport (pdFVIII és rFVIII) esetében az inhibitorok előfordulási gyakoriságának meghatározása volt. Ezt a vizsgálatot, amely a SIPPET vizsgálat nevet kapta („Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers”; az inhibitorok vizsgálata plazmakészítményeknek kitett kisgyermeknél), azért végezték, hogy

---

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

értékeljék az inhibitorok relatív kockázatát a pdFVIII készítményekkel kezelt betegeknél az rFVIII készítményekkel összehasonlítva. Azt találták, hogy az rFVIII készítményekkel kezelt betegeknél 87%-kal magasabb volt az összes inhibitor gyakorisága, mint a (VWF-et tartalmazó) pdFVIII készítményekkel kezelt betegeknél (relatív házárd 1,87; 95% CI 1,17-2,96).

2016. július 6-án a német Paul-Ehrlich-Institut a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, a farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a SIPPET vizsgálat eredményeinek lehetséges hatását a releváns FVIII készítmények forgalomba hozatali engedélyeire, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy azokat fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e, illetve be kell-e vezetni kockázatcsökkentő intézkedéseket. A betérjesztés a korábban nem kezelt betegeknél jelentkező inhibitorképződés kockázatára összpontosít.

A SIPPET vizsgálatról szóló, friss közlemény mellett a forgalombahozatali engedély jogosultjait arra kérték, hogy vizsgálják meg ezen tanulmány eredményeinek és a korábban nem kezelt betegeknél jelentkező inhibitorképződésre vonatkozó bármely egyéb, releváns biztonságossági adat lehetséges hatását az FVIII készítményük forgalombahozatali engedélyére, beleértve a kockázatminimalizáló intézkedések mérlegelését.

A SIPPET vizsgálat vezető szerzőit szintén meghívták, hogy válaszoljanak egy sor kérdésre a vizsgálati módszerekkel és eredményekkel kapcsolatosan és mutassák be a következtetéseiket a PRAC 2017 februári plenáris ülésén. A döntéshozatal során a PRAC figyelembe vette a SIPPET vizsgálat vezető szerzői által a betérjesztés során benyújtott információkat is.

## **Klinikai megbeszélés**

### *Publikált megfigyeléses vizsgálatok*

A forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszai számos publikált megfigyeléses vizsgálatra (többek között a CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO) hivatkoztak, amelyekben az inhibitorképződés esetlegesen eltérő kockázatát kísérelték meg értékelni a pdFVIII és rFVIII készítmények osztályai között, valamint az inhibitorképződés esetlegesen eltérő kockázatát az rFVIII osztályon belüli készítmények között.

Ezek a vizsgálatok különböző eredményekhez vezettek, és a megfigyeléses vizsgálatok korlátai, és különösen lehetséges kiválasztási elfogultság jellemzik azokat. Az inhibitorképződés kockázata több tényező (a vélelmezett készítményspecifikus kockázatoktól eltekintve), és az ilyen vizsgálatok nem mindig voltak képesek információkat gyűjteni a releváns kovariánsokról, valamint megfelelő módon testre szabni az elemzéseket; a fennmaradó zavaró tényezők elkerülhetetlenül jelentős bizonytalanságot képeznek. Továbbá idővel módosult az egyes készítmények gyártási folyamata és változott a kezelési rend a centrumokban, ezért a „hasonlót a hasonlóval” összehasonlítás a készítmények között nem mindig lehetséges. Ezek a tényezők uralják az ilyen vizsgálatokat, és az eredmények értelmezése kihívást jelent.

A CANAL vizsgálat<sup>2</sup> nem talált bizonyítékot az osztályok közötti eltérésre, beleértve a jelentős mennyiségű von Willebrand-faktort tartalmazó pdFVIII készítményeket; a „klinikailag releváns” inhibitorok vonatkozásában a módosított relatív házárd 0,7 (95% CI 0,4-1,1) volt, a magas titerű inhibitorok ( $\geq 5$  BU) esetében pedig 0,8 (95% CI 0,4-1,3).

A RODIN/Pednet vizsgálat<sup>3</sup> sem talált bizonyítékot az osztályok közötti eltérésre az inhibitorok kockázatát illetően az összes pdFVIII és az összes rFVIII között; a „klinikailag releváns” inhibitorok

---

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

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

vonatkozásában a módosított relatív hazard 0,96 (95% CI 0,62-1,49) volt, a magas titerű inhibitorok ( $\geq 5$  BU/ml) esetében pedig 0,95 (95% CI 0,56-1,61). Azonban a vizsgálat igazolta az inhibitorok fokozott kockázatát (összes és magas titerűek) a második generációs rFVIII alfa-oktokog (Kogenate FS/Helixate NexGen) esetében a harmadik generációs rFVIII alfa-oktokoghoz képest (amelyet kizárólag az Advate-ra vonatkozó adatok vezettek).

Hasonlóan a RODIN/Pednet vizsgálatához, az UKHCDO vizsgálat igazolta az inhibitorok szignifikáns, fokozott kockázatát (összes és magas titerűek) a Kogenate FS/Helixate NexGen (második generációs rFVIII) esetében az Advate-hoz (harmadik generációs rFVIII) képest. Bár ez nem szignifikánssá vált, amikor a (RODIN/Pednet vizsgálatba is bevont) brit betegeket kizárták. Bizonyíték volt a fokozott kockázatra a Refacto AF (egy másik, harmadik generációs rFVIII) esetében is az Advate-hoz képest, azonban csak az összes inhibitorképződés tekintetében. Az UKHCDO vizsgálatához hasonlóan a FranceCoag vizsgálat sem talált statisztikailag szignifikáns, fokozott kockázatot bármely rFVIII készítménnyel kapcsolatban az Advate-tal összehasonlítva, ha a (RODIN/Pednet vizsgálatban is résztvevő) francia betegeket kizárták.

A jelenlegi betérjesztést megelőzően megjegyezték, hogy a PRAC már figyelembe vette a RODIN/Pednet, az UKHCDO és a FranceCoag vizsgálatokat az FVIII készítmények uniós forgalombahozatali engedélyével kapcsolatosan. 2013-ban a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a RODIN/Pednet eredmények nem kellően szilárdak annak a következtetésnek az alátámasztásához, miszerint a Kogenate FS/Helixate NexGen esetén a többi készítményhez képest magasabb a kockázata a VIII-as faktor inhibitorok kialakulásának. 2016-ban a PRAC megvizsgálta a három vizsgálat (RODIN/Pednet, UKHCDO és FranceCoag vizsgálatok) metaanalízisének eredményeit, és ismételten arra a következtetésre jutott, hogy a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok nem erősítik meg, hogy a Kogenate Bayer/Helixate NexGen a VIII-as faktor inhibitorok kialakulásának magasabb kockázatával társul a többi rekombináns VIII-as faktor készítménnyel összehasonlítva korábban nem kezelt betegeknél.

#### *A forgalombahozatali engedély jogosultjai által szponzorált vizsgálatok*

A forgalombahozatali engedély jogosultjai az alacsony és magas titerű inhibitorok kialakulásának elemzését nyújtotta be korábban nem kezelt, súlyos haemophilia A-ban (FVIII < 1%) szenvedő betegek esetében a készítményekkel végzett, összes klinikai vizsgálatból és megfigyeléses vizsgálatból, az ezen vizsgálatok korlátaira vonatkozó, kritikus megbeszéléssel együtt.

Az adatok a készítmények és az idő tekintetében nagyon sok, heterogén vizsgálatból származtak. A vizsgálatok közül több kisméretű volt és nem kifejezetten arra tervezték, hogy az inhibitorok kockázatát értékeljék a súlyos haemophilia A-ban szenvedő, korábban nem kezelt betegeknél. A vizsgálatok többségében egykarúak voltak és nem szolgáltatott adatokat az összehasonlító elemzés elvégzéséhez (a pdFVIII és rFVIII között az osztályok összehasonlításához, illetve az rFVIII osztályon belül). Azonban az inhibitorok arányának általános becsült értékei ezekből a vizsgálatokból az egyes készítmények vonatkozásában hozzávetőleg összhangban állnak a nagyméretű megfigyeléses vizsgálatok eredményeivel.

A pdFVII készítményekkel végzett, nagyobb és relevánsabb vizsgálatok esetében a megfigyelt inhibitorarányok (gyakran a magas vagy alacsony titer jelölése nélkül) 3,5-33% között mozogtak, többségében 10-25% körül voltak. Ugyanakkor sok esetben kevés információ állt rendelkezésre a módszerekről a betegcsoportokról és az inhibitorok természetéről, hogy az információkat a frissebb publikált adatok kontextusában értékeljék. A legtöbb rFVIII készítmény esetében újabb és relevánsabb információk állnak rendelkezésre a korábban nem kezelt betegeknél végzett klinikai vizsgálatokból. Ezekben a vizsgálatokban az inhibitorok aránya 15-38% között mozgott az összes inhibitor, illetve 9-22,6% között a magas titerű inhibitorok esetében; azaz a „nagyon gyakori” tartományon belül.

A PRAC továbbá megvizsgálta a forgalombahozatali engedély jogosultjai által a folyamatban lévő vizsgálatokból benyújtott, köztes eredményeket a CSL-től (CRD019\_5001) és a Bayertől (Leopold KIDS, 13400, part B.).

Továbbá a PRAC tanulmányozta a klinikai vizsgálatokat és a tudományos szakirodalmat a korábban kezelt betegeknél jelentkező, *de novo* inhibitorokkal kapcsolatosan. Az elemzés az igazolta, hogy az inhibitorképződés gyakorisága jóval alacsonyabb a korábban kezelt betegeknél, mint a korábban nem kezelt betegeknél. A rendelkezésre álló adatok azt mutatták, hogy számos vizsgálatban, beleértve az EUHASS regisztert (Iorio A, 2017<sup>4</sup>; Fischer K, 2015<sup>5</sup>), a gyakoriság „nem gyakoriként” jelölhető meg.

#### *A SIPPET vizsgálat*

A SIPPET vizsgálat egy nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus, multinacionális vizsgálat volt, amelyben a semlegesítő alloantitestek gyakoriságát tanulmányozták a súlyos, kongenitális haemophilia A-ban szenvedő (plazma FVIII koncentráció < 1%) betegeknél pdFVIII vagy rFVIII koncentrátumok alkalmazása esetén. Az alkalmas betegeket (<6 éves, fiú, súlyos haemophilia A, korábban semmilyen FVIII koncentrátummal nem kezelték vagy csak minimális kezelést kapott vérkomponensekkel) 42 helyszínen vonták be a vizsgálatba. A vizsgálatban értékelt, primer és szekunder kimenetel az összes inhibitor ( $\geq 0,4$  BU/ml) gyakorisága, illetve a magas titerű inhibitorok ( $\geq 5$  BU/ml) gyakorisága volt.

Inhibitorok 76 betegnél alakultak ki, akik közül 50-nél magas titerű inhibitorok ( $\geq 5$  BU/ml) jelentek meg. A pdFVIII készítményekkel kezelt 125 beteg közül 29-nél (20 betegnél voltak magas titerű inhibitorok), az rFVIII készítményekkel kezelt 126 beteg közül pedig 47-nél jelentek meg inhibitorok (30 betegnél voltak magas titerű inhibitorok). Az összes inhibitor kumulatív gyakorisága 26,8% volt (95%-os konfidencia intervallum [CI], 18,4-35,2) a pdFVIII esetében és 44,5% (95% CI, 34,7-54,3) az rFVIII esetében; a magas titerű inhibitorok kumulatív gyakorisága 18,6% (95% CI, 11,2-26,0), illetve 28,4% (95% CI, 19,6-37,2) volt. Az összes inhibitor primer végpontja esetében a Cox regressziós modellekben az rFVIII készítmények 87%-kal magasabb gyakorisággal társultak, mint a pdFVIII (relatív házárd 1,87; 95% CI 1,17-2,96). Ez az összefüggés következetesen megfigyelhető volt a többváltozós elemzésben. A magas titerű inhibitorok esetében a relatív házárd 1,69 volt (95% CI 0,96-2,98).

#### *Ad hoc szakértői csoport ülése*

A PRAC figyelembe vette a szakértők által egy *ad hoc* ülésen kifejtett nézeteket. A szakértői csoport azon a véleményen volt, hogy a releváns, rendelkezésre álló adatforrásokat figyelembe vették. A szakértői csoport azt javasolta, hogy további adatokra van szükség annak meghatározására, hogy van-e klinikailag releváns különbség az inhibitorképződés gyakoriságát illetően a különböző VIII-as faktor készítmények között, és hogy – elvben – az ilyen adatokat külön-külön kellene gyűjteni az egyes készítmények vonatkozásában, mivel az immunogenitás mértéke nehezen általánosítható a készítmények osztályai között (vagyis rekombináns kontra plazmából kivont).

---

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

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

A szakértők abban is egyetértettek, hogy a különböző készítmények immunogenitásának mértékét összességében megfelelően írták le az alkalmazási előírás PRAC által javasolt módosításaival, hangsúlyozva az inhibitorképződés klinikai relevanciáját (különösen az alacsony titerű inhibitorok magas titerűekkel való összehasonlítása), valamint korábban nem kezelt betegeknél a „nagyon gyakori”, korábban kezelt betegeknél pedig a „nem gyakori” gyakoriságot. A szakértők vizsgálatokat is javasoltak, amelyek tovább karakterizálhatnák a VIII-as faktor készítmények immunogén jellemzőit (például mechanisztikus, megfigyeléses vizsgálatok).

## **Megbeszélés**

A PRAC úgy vélte, hogy a SIPPET vizsgálat prospektív, randomizált vizsgálatként elkerülte az azokra megfigyeléses és regiszter alapú vizsgálatokra jellemző, számos tervezési korlátot, amelyeket eddig a korábban nem kezelt betegeknél az inhibitorképződés kockázatának értékelésére végeztek. Ugyanakkor a PRAC azon a véleményen van, hogy olyan bizonytalanságok állnak fenn a SIPPET vizsgálat eredményeivel kapcsolatban, amelyek eleve kizárják azt a következtetést, hogy magasabb lenne az inhibitorképződés kockázata a korábban nem kezelt betegeknél rFVIII készítmények esetén, mint a vizsgálatban tanulmányozott pdFVIII készítmények esetén az alábbiakban részletezettek szerint:

- A SIPPET elemzés nem teszi lehetővé készítményspecifikus következtetések levonását, mivel csupán bizonyos, kis számú FVIII készítményt érint. A vizsgálatot nem arra tervezték és statisztikai ereje nem volt megfelelő ahhoz, hogy elégséges készítményspecifikus adatokat generáljon, és így következtetést lehessen levonni az inhibitorképződés kockázatára vonatkozóan az egyes készítmények esetében. Nevezetesen csupán 13 beteg (az FVIII kar 10%-a) kapott harmadik generációs rFVIII készítményt. Ugyanakkor az rFVIII készítmények között eltérő kockázatokat alátámasztó, szilárd bizonyítékok hiánya ellenére a kockázatok eltérése nem zárható ki, mivel ez egy heterogén gyógyszerosztály eltérő összetétellel és gyógyszerformákkal. Ezért nagyfokú a bizonytalanság a SIPPET eredményeinek az egész rFVIII osztályra történő extrapolációját illetően, különösen az utóbb engedélyezett rFVIII készítmények esetében, amelyek nem szerepeltek a SIPPET vizsgálatban.
- A SIPPET vizsgálat módszertani korlátokkal bír, különös bizonytalansággal a tekintetben, hogy a randomizációs folyamat (2 elemből álló blokk) vajon kiválasztási elfogultságot jelentett-e a vizsgálatban.
- Eltértek a végleges protokolltól és a statisztikai elemzési tervtől is. A statisztikai aggályok közé tartozik az a tény, hogy előre meghatározott primer elemzést nem publikáltak, valamint az, hogy a vizsgálatot korán leállították a RODIN vizsgálat publikációját követően, amely arra utalt, hogy a Kogenate FS az inhibitorképződés fokozott kockázatával mutathat összefüggést. Bár ezt nem lehetett volna megelőzni, egy nyílt elrendezésű vizsgálat korai befejezése a vizsgálatot végző elfogultságának lehetőségét és egy nem valós hatás valószínűségének felfújását veti fel.

- Az Európai Unióban a kezelési rendek eltérnek a SIPPET vizsgálatban alkalmazottaktól. Ezért kérdéses az uniós klinikai gyakorlatra (és ezért a jelen eljárás tárgyát képező készítményekre) vonatkozó relevancia. Bizonytalan, hogy a SIPPET eredményei extrapolálhatók-e az inhibitorok kockázatára a korábban nem kezelt betegeknél a jelenlegi uniós klinikai gyakorlatban, mivel a korábbi vizsgálatokban felvetették, hogy a kezelési mód és intenzitás kockázati tényezők az inhibitorképződést illetően. Fontos, hogy az uniós alkalmazási előírások engedélyezett adagolásként nem tartalmazzák a módosított profilaxist (a SIPPET vizsgálatban meghatározottnak megfelelően), és a kezelési mód nem meghatározott egyéb kombinációiban a nyilvánvaló kiegyensúlyozatlanság befolyása a SIPPET eredményeire nem világos. Ezért továbbra is bizonytalan, hogy az inhibitorképződésnek a SIPPET vizsgálatban megfigyelt, eltérő kockázata nyilvánvaló lenne-e a rutin ellátásban részesülő betegcsoportoknál más országokban, ahol a kezelési módja (azaz primer profilaxis) eltér a vizsgálatban alkalmazottól. A SIPPET szerzői által nyújtott magyarázat további pontjai nem oldották fel teljes mértékben ezt a bizonytalanságot.

Figyelembe véve a SIPPET fent említett eredményeit, a publikált szakirodalmat és a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, összes információt, valamint a szakértők által az *ad hoc* szakértői ülés során kifejtett nézeteket, a PRAC az alábbi következtetésekre jutott:

- Az inhibitorképződés azonosított kockázat a pdFVIII és rFVIII készítményeknél egyaránt. Bár az egyes készítményekkel végzett klinikai vizsgálatok korlátozott számban azonosítottak inhibitorképződést, ezek általában módszertani korlátokkal bíró, kisméretű vizsgálatok, illetve az ezen kockázat értékelésére nem megfelelően megtervezett vizsgálatok.
- Az FVIII készítmények heterogének, és az egyes készítmények között az inhibitorképződés eltérő arányának plauzibilitása nem zárható ki.
- Az egyes vizsgálatok széles tartományban azonosítottak inhibitorképződést a készítmények esetében, azonban a vizsgálati eredmények közvetlen összehasonlíthatósága megkérdőjelezhető a vizsgálati módszerek és betegcsoportok időbeli változatossága alapján.
- A SIPPET vizsgálatot nem az egyes készítmények alkalmazásával kapcsolatos inhibitorképződés kockázatának értékelésére tervezték, és korlátozott számú FVIII készítményt ölelt fel. A készítmények heterogenitása miatt jelentős bizonytalanság kapcsolódik a csupán osztályhatásokat értékelő vizsgálati eredmények egyes készítményekre történő extrapolációjához; különösen pedig az ilyen vizsgálatokban nem szereplő készítményekre (beleértve az újabban engedélyezett készítményeket).
- Végül, a PRAC megjegyezte, hogy az FVIII készítmények osztályai között az inhibitorképződés eltérő kockázatát értékelő, eddigi vizsgálatok többsége számos potenciális módszertani korláttal bír, és a rendelkezésre álló, megvizsgált adatok alapján nincs olyan egyértelmű és konzisztens bizonyíték, amely az FVIII készítmények osztályai között a relatív kockázat eltérésére utalna. Specifikusan a SIPPET vizsgálat, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszaiban szereplő, individuális klinikai vizsgálatok és megfigyeléses vizsgálatok eredményei nem elégségesek ahhoz, hogy megerősítsenek bármilyen, konzisztens, statisztikailag és klinikailag jelentős különbséget az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítményosztályok között.

A fentiek fényében a PRAC az alkalmazási előírás 4.4, 4.8 és 5.1 pontjainak, valamint a betegtájékoztató 2. és 4. pontjainak alábbi frissítését javasolta a haemophilia A-ban (kongenitális VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél jelentkező vérzés kezelésére és megelőzésére javallott FVIII készítmények vonatkozásában:

- Az alkalmazási előírás 4.4 pontját módosítani kell egy figyelmeztetés beillesztésével a betegeknek az FVIII inhibitorképződés monitorozásának klinikai fontosságával kapcsolatosan (különösen az alacsony és a magas titerű inhibitorok klinikai következményeiről szóló figyelmeztetés).
- Az alkalmazási előírás 4.8 és 5.1 pontjaival kapcsolatosan a PRAC megjegyezte, hogy számos FVIII készítménynél szerepel hivatkozás olyan vizsgálati eredményekből származó adatokra, amelyek nem teszik lehetővé egy egyértelmű következtetés levonását az egyes készítmények inhibitor kockázatára vonatkozóan. Mivel a bizonyítékok arra utalnak, hogy minden FVIII készítmény magában hordozza az inhibitorképződés kockázatát, ezt a kijelentést törölni kell. A rendelkezésre álló adatok alapján az FVIII inhibitorképződés gyakorisága korábban nem kezelt betegeknek a „nagyon gyakori”, a korábban kezelt betegeknek pedig a „nem gyakori” kategóriába esik, ezért a PRAC javasolta az alkalmazási előírás ezen gyakoriságoknak megfelelő módosítását, amennyiben termékspecifikus adatok másképp nem indokolják. Azon készítmények esetében, amelyeknél a 4.2 pont a korábban nem kezelt betegeknek vonatkozóan a következő kijelentést tartalmazza: „<Korábban nem kezelt betegek. A(z) {gyógyszer fantázianeve} biztonságosságát és hatásosságát korábban nem kezelt betegek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. >”, a korábban nem kezelt betegeknek vonatkozó, fenti gyakoriságot nem kell beilleszteni. Az 5.1 ponttal kapcsolatosan a korábban kezelt vagy nem kezelt betegeknek végzett inhibitorképződési vizsgálatokra történő mindennemű hivatkozást törölni kell, kivéve, ha a vizsgálatokat a gyermekgyógyászati vizsgálati tervnek megfelelően végezték, illetve a vizsgálatok szilárd bizonyítékokkal szolgálnak a korábban nem kezelt betegeknek a „nagyon gyakornál” ritkább, a korábban kezelt betegeknek pedig a „nem gyakortól” eltérő gyakoriságról (a PRAC AR mellékleteiben foglaltaknak megfelelően).

Az alfa-szuszoktokoggal (Obizur) kapcsolatosan a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott válaszok összességének értékelése mellett a PRAC azon a véleményen van, hogy a jelen, 31. cikk szerinti beterjesztési eljárás eredménye nem vonatkozik erre a készítményre az Obizur javallata (az endogén FVIII ellenes inhibitoros antitestek miatt kialakult, szerzett haemophilia A) és az eltérő célpopuláció fényében.

### **Előny-kockázat profil**

A SIPPET vizsgálatból származó, jelenlegi bizonyítékok, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszaiban foglalt, az individuális klinikai vizsgálatokból és megfigyeléses vizsgálatokból származó adatok, továbbá a szakértők által az *ad hoc* szakértői ülésen kifejtett nézetek alapján a PRAC egyetértett abban, hogy a jelenlegi bizonyítékok nem nyújtanak világos és konzisztens igazolást bármilyen, statisztikailag és klinikailag jelentős eltérésre az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítmények között. Nem lehet következtetést levonni a VWF bármilyen szerepét illetően az inhibitorképződés elleni védelemben.

Mivel ezek heterogén készítmények, ez nem zárja ki azt a lehetőséget, hogy egyes készítmények fokozott inhibitorképződési kockázattal társulnak a folyamatban lévő vagy jövőbeni, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálatokban.

Az individuális vizsgálatok széles tartományban azonosítottak inhibitor gyakoriságokat a korábban nem kezelt betegeknek a készítmények esetében, és a SIPPET vizsgálatot nem arra tervezték, hogy elkülönítse a készítményeket egy adott osztályon belül. A nagyon eltérő vizsgálati módszerek és az idők során vizsgált betegcsoportok, valamint a vizsgálatok között a nem konzisztens eredmények miatt a PRAC azt találta, hogy a bizonyítékok összessége nem támasztja alá azt a következtetést, hogy a rekombináns VIII-as faktor gyógyszerek, mint osztály, az inhibitorképződés nagyobb kockázatával járnának, mint a plazmából kivont osztály.



Emellett a PRAC megjegyezte, hogy jelenleg számos FVIII készítmény esetén szerepel a terméktájékoztatóban hivatkozás olyan vizsgálati eredményekből származó adatokra, amelyek nem teszik lehetővé egy egyértelmű következtetés levonását az egyes készítményekre vonatkozó inhibitor kockázatot illetően. Mivel a bizonyítékok arra utalnak, hogy az FVIII készítmények inhibitorképződés kockázatát hordozzák a korábban nem kezelt betegeknél „nagyon gyakori”, a korábban kezelt betegeknél pedig „nem gyakori” gyakorisággal, a PRAC javasolta az alkalmazási előírás ezen gyakoriságoknak megfelelő módosítását, amennyiben termékspecifikus adatok másképp nem indokolják.

A fentiek fényében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor hiány) szenvedő betegek kezelésére és profilaxisára javallott VIII-as faktor készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megállapodás szerinti módosításai (az alkalmazási előírás 4.4, 4.9 és 5.1 pontja) mellett.

## **Felülvizsgálati eljárás**

Miután a PRAC 2017. májusban tartott ülésén elfogadták a PRAC ajánlását, a forgalombahozatali engedély egyik jogosultja, az LFB Biomedicaments egyet nem értését fejezte ki a PRAC eredeti ajánlásával kapcsolatban.

A forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, részletes indoklások fényében a PRAC elvégezte a rendelkezésre álló adatok újabb értékelését a felülvizsgálat összefüggésében.

### **A PRAC megbeszélése a felülvizsgálat indoklásával kapcsolatban**

A SIPPET vizsgálatot nem az egyes készítmények alkalmazásával kapcsolatos inhibitorképződés kockázatának értékelésére tervezték, és korlátozott számú FVIII készítményt ölelt fel. A készítmények heterogenitása miatt jelentős bizonytalanság kapcsolódik a csupán osztályhatásokat értékelő vizsgálati eredmények egyes készítményekre történő extrapolációjához; különösen pedig az ilyen vizsgálatokban nem szereplő készítményekre (beleértve az újabban engedélyezett készítményeket). A SIPPET vizsgálat, valamint az egyes klinikai vizsgálatok és megfigyeléses vizsgálatok eredményei nem elégségesek ahhoz, hogy megerősítsenek bármilyen, konzisztens, statisztikailag és klinikailag jelentős különbséget az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítményosztályok között.

Összességében a PRAC fenntartotta következtetéseit, miszerint fel kell tüntetni a korábban nem kezelt és kezelt betegeknél az FVIII készítmények esetében a gyakorisággal kapcsolatos, standardizált információkat az alkalmazási előírás 4.8 pontjában, kivéve, ha egy adott gyógyszer esetében egy másik gyakorisági tartományt szilárd klinikai vizsgálatok igazolnak, amelyek esetében az eredményeket az 5.1 pontban kell összefoglalni.

### **Szakértői konzultáció**

A PRAC kikérte egy *ad hoc* szakértői csoport tanácsát az LFB Biomedicaments által benyújtott, részletes indoklás részét képező, egyes szempontokat illetően.

Összességében a szakértői csoport alátámasztotta a PRAC eredeti következtetéseit, és egyetértett azzal, hogy a javasolt terméktájékoztató elégséges információs szintet biztosít, hogy megfelelően tájékoztassák a felíró orvosokat és a betegeket az inhibitorképződés kockázatáról. A terméktájékoztató felül további tájékoztatást az inhibitorképződés kockázati tényezőiről, illetve bármilyen egyéb kockázatminimalizáló intézkedést nem javasoltak.

A csoport továbbá egyetértett azzal, hogy az egyes készítmények esetében az inhibitorok gyakoriságára vonatkozó, specifikus adatokat ne illessék be az alkalmazási előírásba, mivel a rendelkezésre álló vizsgálatok statisztikai ereje nem megfelelő ahhoz, hogy pontos következtetést

lehesen levonni az abszolút gyakoriságra vonatkozóan az egyes készítmények esetében, illetve az inhibitorok relatív gyakoriságát illetően a készítmények között.

A szakértők hangsúlyozták, hogy ösztönözni kell az egyetemek, a gyógyszeripar és a szabályozók közötti együttműködést, hogy harmonizált adatokat lehessen gyűjteni a regisztereken keresztül.

### **A PRAC következtetései**

Összefoglalva, az eredeti értékelés és a felülvizsgálati eljárás alapján a PRAC fenntartja következtetéseit, miszerint a humán plazmából kivont és rekombináns VIII-as faktort tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató (az alkalmazási előírás 4.4, 4.8 és 5.1 pontja) megállapodás szerinti módosítása mellett.

2017. szeptember 1-jén a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CHMP megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

### **A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése**

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a humán plazmából kivont és rekombináns VIII-as véralvadási faktort tartalmazó gyógyszerekre (lásd I. és A. mellékletek) vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC megvizsgálta a korábban nem kezelt betegeknél a rekombináns és plazmából kivont FVIII készítmények osztályai vonatkozásában az inhibitorképződés kockázatával kapcsolatosan benyújtott adatok összességét. Ez magában foglalta a publikált szakirodalmat (SIPPET vizsgálat<sup>6</sup>), az individuális klinikai vizsgálatokban és számos megfigyeléses vizsgálatban generált és a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott adatokat, beleértve a nagyméretű, multicentrikus kohorszvizsgálatokból nyert adatokat, továbbá az uniós tagállamok nemzeti illetékes hatóságai által benyújtott adatokat, valamint a SIPPET vizsgálat szerzői által adott válaszokat. A PRAC megvizsgálta továbbá az LFB Biomedicaments által benyújtott, a PRAC ajánlás felülvizsgálati kérelmének alapját képező indoklást, valamint két, 2017. február 22-én és augusztus 3-án tartott szakértői ülés álláspontját.
- A PRAC megjegyezte, hogy a SIPPET vizsgálatot nem az egyes készítmények alkalmazásával kapcsolatos inhibitorképződés kockázatának értékelésére tervezték, és összességében korlátozott számú FVIII készítményt ölelt fel. A készítmények közötti heterogenitás miatt jelentős bizonytalanság kapcsolódik a csupán osztályhatásokat értékelő vizsgálati eredmények egyes készítményekre történő extrapolációjához; és különösen az ilyen vizsgálatokban nem szereplő készítményekre.
- A PRAC továbbá úgy ítélte meg, hogy az eddig végzett vizsgálatok változatos módszertani korlátokkal bírnak, és mindent együttvéve nincs világos és konzisztens bizonyíték, amely a rendelkezésre álló adatok alapján az FVIII készítményosztályok közötti, relatív kockázatok eltérésére utalna. Specifikusan a SIPPET vizsgálat, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszaiban szereplő, egyes klinikai vizsgálatok és megfigyeléses vizsgálatok eredményei nem elégségesek ahhoz, hogy megerősítsenek bármilyen, konzisztens, statisztikailag és klinikailag jelentős különbséget az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítményosztályok között. Mivel ezek heterogén készítmények, ez nem zárja ki azt a lehetőséget, hogy egyes készítmények fokozott inhibitorképződési kockázattal társulnak a folyamatban lévő vagy jövőbeni, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálatokban.

---

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

- A PRAC megjegyezte, hogy a VIII-as faktor készítmények hatásossága és biztonságossága igazolt a haemophilia A-ban szenvedő betegeknél jelentkező vérzés kezelésében és megelőzésében. A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC úgy vélte, hogy az FVIII készítmények alkalmazási előírásának frissítése indokolt: a 4.4 pontot módosítani kell az FVIII inhibitorképződés miatt a betegek monitorozásának klinikai fontosságára utaló figyelmeztetés beillesztésével. A 4.8 és 5.1 pontokkal kapcsolatosan a PRAC megjegyezte, hogy számos FVIII készítménynél szerepel hivatkozás olyan vizsgálati eredményekből származó adatokra, amelyek nem teszik lehetővé egy egyértelmű következtetés levonását az egyes készítmények inhibitor kockázatára vonatkozóan. A nem kellően szilárd (például módszertani korlátokkal bíró) klinikai vizsgálatok eredményeit nem szabad az FVIII készítmények terméktájékoztatóiban feltüntetni. A PRAC a kísérőiratok ennek megfelelő módosításait javasolta. Emellett, mivel a bizonyítékok arra utalnak, hogy az FVIII készítmények inhibitorképződés kockázatát hordozzák a korábban nem kezelt betegeknél „nagyon gyakori”, a korábban kezelt betegeknél pedig „nem gyakori” gyakorisággal, a PRAC javasolta, hogy az ezen készítmények terméktájékoztatóit ezeknek a gyakoriságoknak megfelelően módosítsák, amennyiben termékspecifikus adatok másképp nem indokolják.

Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a humán plazmából kivont és rekombináns VIII-as véralvadási faktort tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad, és javasolta a forgalombahozatali engedély feltételeinek módosítását.

#### **CHMP vélemény**

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.