

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOGENATE Bayer 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 250/500/1000/2000/3000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa).

Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

- Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 250 j.m zawiera około 100 j.m. (250 j.m./2,5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.
- Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 500 j.m zawiera około 200 j.m. (500 j.m./2,5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.
- Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 1000 j.m zawiera około 400 j.m. (1000 j.m./2,5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.
- Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 2000 j.m zawiera około 400 j.m. (2000 j.m./5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.
- Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 3000 j.m zawiera około 600 j.m. (3000 j.m./5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (system Bio-Set).

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

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczowego czynnika VIII).

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

Leczenie na żądanie

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

I.
$$\text{Wymagana dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany przyrost czynnika VIII (\% wartości prawidłowej)} \times 0,5$$

II.
$$\text{Spodziewany przyrost czynnika VIII (\% wartości prawidłowej)} = \frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$$

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

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

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku krwotoków i zabiegów chirurgicznych.

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

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

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne (osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

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

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

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

Profilaktyka

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

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

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci z inhibitorami

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

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt KOGENATE Bayer należy podawać dożylnie przez 2 do 5 minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

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

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

Tabela 2: Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

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

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych. Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:
klirens = szybkość infuzji /aktualny poziom FVIII.
Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

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

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

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego

czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie). Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

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

Zawartość sodu

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

Incydenty sercowo-naczyniowe

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

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

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

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

Dokumentacja

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

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Ciąża i karmienie piersią

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

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym KOGENATE Bayer, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Tabela 3: Częstość występowania działań niepożądanych

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII (PUN)*		Inhibicja czynnika VIII (PUL)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

*Częstotliwość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. aPTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji aPTT obserwowane po zastosowaniu preparatu KOGENATE Bayer są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

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

Nadwrażliwość

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

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

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

Dystrybucja i eliminacja

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Histrydyna
Polisorbat 80
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Lek należy przygotowywać i wstrzykiwać tylko przy pomocy dostarczonych elementów (fiolka z proszkiem z systemem Bio-Set, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia do żyły), ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

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

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

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

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

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer zawiera:

- jedną fiolkę z systemem Bio-Set, zawierającą proszek (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z mieszanki gumy halogenobutylowej bez domieszki lateksu plus system do transferu z nasadką zabezpieczającą [Bio-Set]),
- jedną ampułko-strzykawkę zawierającą 2,5 ml (dla 250 j.m., 500 j.m. i 1000 j.m.) lub 5 ml (dla 2000 j.m. i 3000 j.m.) rozpuszczalnika (cylinder z przezroczystego szkła typu I z szarym tłoczkiem z mieszanki gumy bromobutylowej bez domieszki lateksu),
- pręt tłoka strzykawki,
- jeden zestaw do wkłucia dożylnego,
- dwa jednorazowe gaziki nasączone alkoholem,
- dwa suche gaziki,
- dwa plastry.

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

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

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

Proszek KOGENATE Bayer należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (2,5 ml (dla 250 j.m., 500 j.m. i 1000 j.m.) lub 5 ml (dla 2000 j.m. i 3000 j.m.) wody do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce i zintegrowanym systemie do transferu (Bio-Set). Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu.

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

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

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

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

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

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

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

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

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOGENATE Bayer 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera nominalnie 250/500/1000/2000/3000 j.m. ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa).

Ludzki czynnik krzepnięcia VIII jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA (rDNA) w komórkach nerki młodych chomików, zawierających gen ludzkiego czynnika VIII.

- Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 250 j.m zawiera około 100 j.m. (250 j.m./2,5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.
- Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 500 j.m zawiera około 200 j.m. (500 j.m./2,5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.
- Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 1000 j.m zawiera około 400 j.m. (1000 j.m./2,5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.
- Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 2000 j.m zawiera około 400 j.m. (2000 j.m./5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.
- Jeden ml produktu KOGENATE Bayer 3000 j.m zawiera około 600 j.m. (3000 j.m./5 ml) rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (INN: oktokog alfa) po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (łącznie fiolki).

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

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczowego czynnika VIII).

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

Leczenie na żądanie

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

I.
$$\text{Wymagana dawka (j.m.)} = \text{masa ciała (kg)} \times \text{pożądany przyrost czynnika VIII (\% wartości prawidłowej)} \times 0,5$$

II.
$$\text{Spodziewany przyrost czynnika VIII (\% wartości prawidłowej)} = \frac{2 \times \text{ilość podanych j.m.}}{\text{masa ciała (kg)}}$$

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

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

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku krwotoków i zabiegów chirurgicznych.

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

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

W trakcie leczenia zalecane jest właściwe oznaczanie poziomów czynnika VIII, w celu określenia dawki i częstości powtarzania infuzji. W szczególności w czasie większych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez badania koagulologiczne (osoczowa aktywność czynnika VIII). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być różna u poszczególnych pacjentów, wykazując różne okresy półtrwania i poziomy odzysku.

Infuzja ciągła

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

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

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

Profilaktyka

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

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

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci z inhibitorami

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

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt KOGENATE Bayer należy podawać dożylnie przez 2 do 5 minut. Szybkość podawania powinna być dostosowana do stopnia komfortu pacjenta (maksymalna szybkość wlewu: 2 ml/min).

Infuzja ciągła

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

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

Tabela 2: Przykład wyliczenia szybkości infuzji ciągłej po początkowym wstrzyknięciu w bolusie

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

Wyższe szybkości wlewów mogą być wymagane w warunkach przyspieszonego klirensu podczas silnego krwawienia lub rozległego uszkodzenia tkanek w czasie interwencji chirurgicznych. Po początkowych 24 godzinach infuzji ciągłej klirens należy ponownie wyliczać codziennie przy użyciu równania dla stanu równowagi dynamicznej ze zmierzonym poziomem czynnika VIII i szybkością infuzji za pomocą następującego równania:
 $\text{klirens} = \text{szybkość infuzji} / \text{aktualny poziom FVIII}$
 Podczas infuzji ciągłej worki infuzyjne należy zmieniać co 24 godziny.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

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

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

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

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach, inhibitory mogą wytworzyć się po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

U pacjentów wcześniej leczonych i poddawanych ekspozycji przez więcej niż 100 dni, u których stwierdzano uprzednio rozwój inhibitorów, przy zmianie jednego preparatu rekombinowanego czynnika VIII na inny, obserwowano przypadki nawracających inhibitorów (w niskim mianie).

Dlatego zaleca się, aby po każdej zmianie stosowanych produktów dokładnie monitorować wszystkich pacjentów celem wykrycia obecności inhibitorów.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwację stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Infuzja ciągła

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

Zawartość sodu

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

Incydenty sercowo-naczyniowe

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

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

Powikłania wynikające z wprowadzenia cewnika naczyniowego

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

Dokumentacja

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

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą dorosłych i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Ciąża i karmienie piersią

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

Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym KOGENATE Bayer, patrz punkt 5.1. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Tabela 3: Częstość występowania działań niepożądanych

Standardowa klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko / nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII (PUN)*		Inhibicja czynnika VIII (PUL)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu infuzji		Reakcja gorączkowa związana z infuzją (pyrexia)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry (świąd, pokrzywka i wysypka)		Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości i (w tym reakcja anafilaktyczna, nudności, nieprawidłowe ciśnienie krwi i zawroty głowy)	
Zaburzenia układu nerwowego					Zaburzenia smaku

*Częstotliwość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni.

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnych przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działania farmakodynamiczne

Oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) stanowi konwencjonalną metodę analizy *in vitro* biologicznej aktywności czynnika VIII. aPTT jest wydłużony u wszystkich pacjentów z hemofilią. Stopień i czas trwania normalizacji aPTT obserwowane po zastosowaniu preparatu KOGENATE Bayer są podobne do wartości osiąganych po podaniu czynnika VIII uzyskanego z osocza.

Infuzja ciągła

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

Nadwrażliwość

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

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

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

Dystrybucja i eliminacja

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Glicyna
Sodu chlorek
Wapnia chlorek
Histrydyna
Polisorbat 80
Sacharoza

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Lek należy przygotowywać i wstrzykiwać tylko przy pomocy dostarczonych elementów (fiolka z proszkiem, ampulko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik, łącznik fiolki i zestaw do wkłucia dożylnego), ponieważ w innym przypadku może wystąpić niepowodzenie leczenia w wyniku adsorpcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII na wewnętrznej powierzchni niektórych zestawów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

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

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

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

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

Każde opakowanie preparatu KOGENATE Bayer zawiera:

- jedną fiołkę zawierającą proszek (10 ml fiołka z przezroczystego szkła typu I z szarym korkiem z mieszanki gumy halogenobutylowej bez domieszki lateksu oraz aluminiowym kapslem),
- jedną ampułko-strzykawkę zawierającą 2,5 ml (dla 250 j.m., 500 j.m. i 1000 j.m.) lub 5 ml (dla 2000 j.m. i 3000 j.m.) rozpuszczalnika (cylinder z przezroczystego szkła typu I z szarym tłoczkiem z mieszanki gumy bromobutylowej bez domieszki lateksu),
- pręt tłoka strzykawki,
- łącznik fiołki,
- jeden zestaw do wkłucia dożylnego,
- dwa jednorazowe gaziki nasączone alkoholem,
- dwa suche gaziki,
- dwa plastry.

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

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

Rekonstruowany produkt leczniczy jest przejrzystym i bezbarwnym roztworem.

Proszek KOGENATE Bayer należy rozpuszczać tylko w załączonym rozpuszczalniku (2,5 ml (dla 250 j.m., 500 j.m. i 1000 j.m.) lub 5 ml (dla 2000 j.m. i 3000 j.m.) wody do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce i za pomocą łącznika fiołki. Roztwór do infuzji należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Jeżeli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy używać tego elementu.

Delikatnie obracać fiołkę do momentu rozpuszczenia całego proszku. Po rozpuszczeniu roztwór jest przezroczysty. Produkty lecznicze podawane parenteralnie należy przed podaniem sprawdzić

wzrokowo na obecność cząstek stałych i przebarwień. Nie należy stosować produktu KOGENATE Bayer, jeśli zawiera on widzialne cząsteczki stałe lub jest mętny.

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

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

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

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

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

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 sierpnia 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI
CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY
ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej substancji czynnej

Bayer Corporation (license holder)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – SYSTEM BIO-SET

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOGENATE Bayer 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

KOGENATE Bayer 250 j.m zawiera (250 j.m./2,5 ml) = 100 j.m. oktokogu alfa w 1 ml po rozpuszczeniu.

KOGENATE Bayer 500 j.m zawiera (500 j.m./2,5 ml) = 200 j.m. oktokogu alfa w 1 ml po rozpuszczeniu.

KOGENATE Bayer 1000 j.m zawiera (1000 j.m./2,5 ml) = 400 j.m. oktokogu alfa w 1 ml po rozpuszczeniu.

KOGENATE Bayer 2000 j.m zawiera (2000 j.m./5 ml) = 400 j.m. oktokogu alfa w 1 ml po rozpuszczeniu.

KOGENATE Bayer 3000 j.m zawiera (3000 j.m./5 ml) = 600 j.m. oktokogu alfa w 1 ml po rozpuszczeniu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

System Bio-Set:

1 fiolka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i systemem Bio-Set.

1 ampułko-strzykawka zawierająca 2,5 ml lub 5 ml wody do wstrzykiwań z osobnym przetem tłoka strzykawki.

1 zestaw do wkłucia dożylnego

2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem

2 suche gaziki

2 plastry

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres do 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki i ampulko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

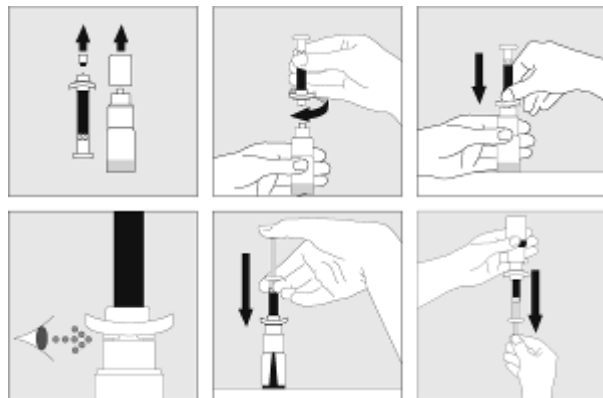
13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.



16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

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

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – ŁĄCZNIK FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KOGENATE Bayer 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

KOGENATE Bayer 250 j.m zawiera (250 j.m./2,5 ml) = 100 j.m. oktokogu alfa w 1 ml po rozpuszczeniu.

KOGENATE Bayer 500 j.m zawiera (500 j.m./2,5 ml) = 200 j.m. oktokogu alfa w 1 ml po rozpuszczeniu.

KOGENATE Bayer 1000 j.m zawiera (1000 j.m./2,5 ml) = 400 j.m. oktokogu alfa w 1 ml po rozpuszczeniu.

KOGENATE Bayer 2000 j.m zawiera (2000 j.m./5 ml) = 400 j.m. oktokogu alfa w 1 ml po rozpuszczeniu.

KOGENATE Bayer 3000 j.m zawiera (3000 j.m./5 ml) = 600 j.m. oktokogu alfa w 1 ml po rozpuszczeniu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Łącznik fiołki:

1 fiołka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1 ampułko-strzykawka zawierająca 2,5 ml lub 5 ml wody do wstrzykiwań z osobnym przętym tłoka strzykawki.

1 łącznik fiołki

1 zestaw do wkłucia dożylnego

2 jednorazowe gaziki nasączone alkoholem

2 suche gaziki

2 plastry

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podawania dożylnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

Termin ważności (upływa po 12 miesiącach, jeśli preparat przechowywano w temperaturze pokojowej):.....

Nie używać po upływie podanego terminu ważności.

Można przechowywać w temperaturze do 25°C przez okres do 12 miesięcy przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie. Nowy termin ważności należy wpisać na opakowaniu zewnętrznym. Po rekonstytucji produkt musi być użyty w ciągu 3 godzin. Nie umieszczać w lodówce po sporządzeniu roztworu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki i ampulko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

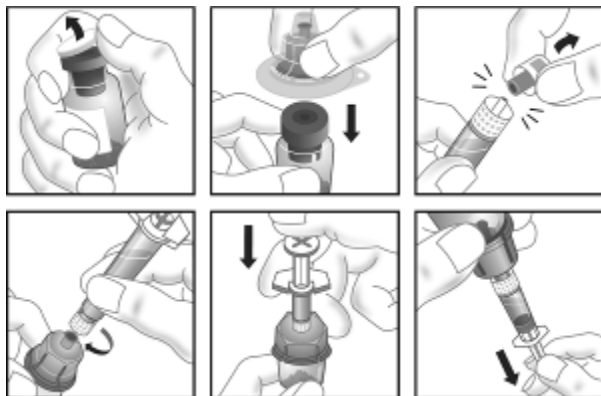
13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Przed zastosowaniem należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.



16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

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

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA ZAWIERAJĄCA PROSZEK DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO
WSTRZYKIWAŃ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

KOGENATE Bayer 250 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 1000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 2000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
KOGENATE Bayer 3000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Podanie dożylnie.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 j.m. (oktokog alfa) (po rozpuszczeniu 100 j.m./ml).
500 j.m. (oktokog alfa) (po rozpuszczeniu 200 j.m./ml).
1000 j.m. (oktokog alfa) (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).
2000 j.m. (oktokog alfa) (po rozpuszczeniu 400 j.m./ml).
3000 j.m. (oktokog alfa) (po rozpuszczeniu 600 j.m./ml).

6. INNE

Bayer-Logo

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKO-STRZYKAWKA ZAWIERAJĄCA 2,5 ml lub 5 ml WODY DO WSTRZYKIWAŃ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA (JEŚLI KONIECZNE)

Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml [dla 250/500/1000 j.m.]

5 ml [dla 2000/3000 j.m.]

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

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

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

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

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

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer
3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer i w jakim celu się go stosuje

KOGENATE Bayer zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek KOGENATE Bayer jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer

Kiedy nie stosować leku KOGENATE Bayer

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy zachować szczególną ostrożność stosując lek KOGENATE Bayer i skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą jeśli:

- u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło. Tworzenie inhibitorów (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku KOGENATE Bayer, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca.
- do podania leku KOGENATE Bayer wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device, CVAD*), gdyż istnieje ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemii) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewnia odpowiedni poziom czynnika VIII.

Inne leki i KOGENATE Bayer

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą każdej grupy wiekowej pacjentów, dorosłych i dzieci.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Jest mało prawdopodobne, aby lek KOGENATE Bayer miał wpływ na płodność mężczyzn lub kobiet, gdyż substancja aktywna występuje naturalnie w organizmie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek KOGENATE Bayer zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w fiolce, tak więc uznaje się go za „wolny od sodu”.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer, odnotować nazwę i numer serii produktu.

3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Leczenie krwawienia

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz. Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. Dawka leku KOGENATE Bayer i częstość jego podawania zależą od wielu czynników, takich jak:

- masa ciała,
- stopień ciężkości hemofilii,
- miejsce krwawienia i jego nasilenie,
- występowanie inhibitorów i miana inhibitora
- żądanego poziomu czynnika VIII.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokożu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

KOGENATE Bayer może być stosowany u dzieci w każdym wieku.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądaný poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.
Leczenie substytucyjne preparatem KOGENATE Bayer prowadzone jest zwykle do końca życia.

Jak jest podawany lek KOGENATE Bayer

Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego w ciągu 2 do 5 minut, zależnie od całkowitej objętości leku i stopnia komfortu pacjenta, i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.

Jak przygotować do podania lek KOGENATE Bayer

Należy używać tylko elementów, które są dostarczone w opakowaniu z tym lekiem (fiolka z proszkiem z systemem Bio-Set, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia do żyły). Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.

Przed podaniem należy przefiltrować rozpuszczony produkt w celu usunięcia z roztworu możliwych cząstek stałych. **Filtrowania** można dokonać stosując się do punktów dotyczących rozpuszczania i (lub) podawania, opisanych poniżej. Do podania zastosować załączony do produktu zestaw do wkłucia do żyły, ponieważ zawiera on wbudowany filtr. Jeśli nie można zastosować załączonego zestawu do wkłucia do żyły, należy użyć oddzielnego filtra, zgodnie z instrukcjami pielęgniarki lub lekarza.

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

Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Nie należy używać roztworów z widocznymi cząstkami stałymi lub mętnych. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować **zgodnie ze szczegółowymi instrukcjami dotyczącymi rozpuszczania i podawania leku zamieszczonymi na końcu niniejszej ulotki.**

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku KOGENATE Bayer

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.
W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu KOGENATE Bayer należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku KOGENATE Bayer

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku KOGENATE Bayer

Nie przerywać stosowania KOGENATE Bayer bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

W przypadku dzieci nieleczonych wcześniej lekami zawierającymi czynnik VIII, przeciwciała blokujące (patrz punkt 2) mogą powstawać bardzo często (więcej niż 1 na 10 pacjentów). Jednak u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), ryzyko jest niezbyt częste (mniej niż 1 na 100 pacjentów). Jeżeli tak się stanie, leki pacjenta mogą przestać działać prawidłowo i u pacjenta może wystąpić utrzymujące się krwawienie. Jeżeli tak się stanie, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Inne możliwe działania niepożądane:

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 użytkowników):

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników):

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zaburzenia smaku (dziwny smak)

Wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodnie obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.**

Reakcje nadwrażliwości

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysiego i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiołce z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KOGENATE Bayer

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA. Każda fiołka leku KOGENATE Bayer zawiera nominalnie 250, 500, 1000, 2000 lub 3000 j.m. oktokogu alfa.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbit 80 i sacharoza (*patrz koniec punktu 2*).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek KOGENATE Bayer i co zawiera opakowanie

KOGENATE Bayer dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Ampułko-strzykawka zawiera wodę do wstrzykiwań, przeznaczoną do rozpuszczenia zawartości fiołki. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu tego leku.

Każde opakowanie leku KOGENATE Bayer zawiera fiołkę z systemem do transferu Bio-Set oraz ampułko-strzykawkę z osobnym prętem tłoka, a także zestaw do wkłucia do żyły (do wstrzyknięcia do żyły), dwa gaziki nasączone alkoholem, dwa suche gaziki i dwa plastry.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: 359 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

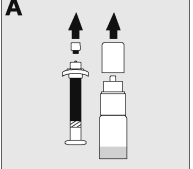

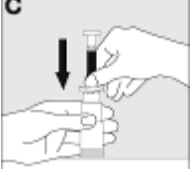
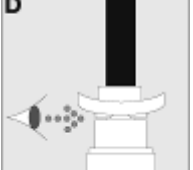
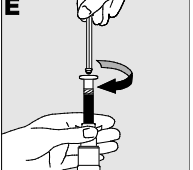


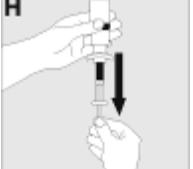
United Kingdom



Bayer plc
Tel: +44-(0)118 206 3000

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Szczegółowe instrukcje dotyczące rozpuszczania i podawania leku KOGENATE Bayer z użyciem fiolki i systemu Bio-Set.

<p>1. Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody. Roztwór musi być przygotowany na czystej i suchej powierzchni.</p>	
<p>2. Ogrzać w rękach zamknięte fiolki z proszkiem i strzykawkę z rozpuszczalnikiem aż do momentu, gdy będą tak ciepłe jak ręce. Materiał nie powinien mieć większej temperatury niż temperatura ciała (nie przekraczać 37°C).</p>	
<p>3. Usunąć z fiolki z proszkiem kapturek ochronny poprzez delikatne, powtarzane kilkakrotnie, ruchy okrężne, pociągając jednocześnie ku górze. Usunąć ze strzykawki zatyczkę przytwierdzoną do białej nasadki (A).</p>	<p>A</p> 
<p>4. Delikatnie nakręcić strzykawkę na fiolkę z proszkiem (B).</p>	<p>B</p> 
<p>5. Postawić fiolkę na sztywnej powierzchni przeciwpoślizgowej, trzymając ją stabilnie w jednej ręce. Następnie silnie wcisnąć kciukiem i palcem wskazującym (C) płytkę na końcu strzykawki do chwili osiągnięcia przez płytkę górnej krawędzi systemu Bio-Set.</p>	<p>C</p> 
<p>Oznacza to uaktywnienie systemu (D).</p>	<p>D</p> 
<p>6. Połączyć pręt tłoczka ze strzykawką poprzez wkręcenie go w gumowy tłoczek (E).</p>	<p>E</p> 
<p>7. Wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki zawierającej proszek poprzez powolne wciśnięcie tłoczka strzykawki (F).</p>	<p>F</p> 
<p>8. Rozpuścić proszek przez delikatne obracanie fiolką (G). Nie wstrząsać fiolką! Przed użyciem upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych.</p>	<p>G</p> 
<p>9. Odwrócić fiolkę/strzykawkę i przemieścić roztwór do strzykawki, odciągając tłoczek powoli i równomiernie (H). Upewnić się, że cała zawartość fiolki została wciągnięta do strzykawki. Skierować strzykawkę do góry i nacisnąć tłok tak, aby wewnątrz nie pozostało powietrze.</p>	<p>H</p> 

10. Założyć opaskę uciskową. Określić miejsce wstrzyknięcia, oczyścić skórę za pomocą gazika nasączonego alkoholem i przygotować miejsce wkłucia zgodnie z zasadami antyseptyki, zgodnie z zaleceniem lekarza. Wkłuć się do żyły i zabezpieczyć zestaw do wkłucia dożylnego plastrem.	
11. Odkręcić strzykawkę w celu odłączenia fiolki (I).	
12. Przymocować strzykawkę do zestawu do wkłucia, przykręcając ją zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara. Upewnić się, że krew nie dostaje się do strzykawki (J).	
13. Usunąć opaskę uciskową!	
14. Podawać roztwór dożylnie przez 2 do 5 minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać 2 ml na minutę.	
15. Jeśli konieczne jest podanie kolejnej dawki, odłączyć strzykawkę ruchem przeciwnym do kierunku wskazówek zegara. Rozpuścić żadaną ilość produktu powtarzając punkty 2.-9., używając nowej strzykawki i podłączyć ją do zestawu do wkłucia dożylnego.	
16. Jeśli kolejna dawka nie jest przewidziana, usunąć zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia silnie przycisnąć gazik przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty. Zastosować niewielki opatrunek uciskowy na ranę i rozważyć zastosowanie plastra.	

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

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

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

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

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

Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer
3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KOGENATE Bayer i w jakim celu się go stosuje

KOGENATE Bayer zawiera jako substancję czynną rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia krwi VIII (oktokog alfa).

Lek KOGENATE Bayer jest stosowany w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych, młodzieży i dzieci w każdym wieku, chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór czynnika VIII).

Preparat nie zawiera czynnika von Willebranda i z tego powodu nie jest stosowany w leczeniu choroby von Willebranda.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku KOGENATE Bayer

Kiedy nie stosować leku KOGENATE Bayer

- jeśli pacjent ma uczulenie na oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6 i na końcu punktu 2).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białko mysie lub białko chomika.

W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy zachować szczególną ostrożność stosując lek KOGENATE Bayer i skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą jeśli:

- u pacjenta wystąpi ucisk w klatce piersiowej, zawroty głowy, nudności lub zasłabnięcia, a także uczucie zawrotów głowy po przyjęciu postawy stojącej, może to oznaczać wystąpienie rzadkiej, ciężkiej nagłej reakcji alergicznej (tak zwanej reakcji anafilaktycznej) na ten lek. Po wystąpieniu powyższych objawów należy natychmiast **przerwać podawanie leku** i skontaktować się z lekarzem.
- po podaniu zwykłej dawki tego leku krwawienie nie ustąpiło. Tworzenie inhibitorów (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku KOGENATE Bayer, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- już wcześniej stwierdzano u pacjenta obecność inhibitorów czynnika VIII, po zmianie preparatu na inny, zawierający czynnik VIII, istnieje ryzyko ponownego pojawienia się inhibitora.
- u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub jeśli pacjent jest zagrożony wystąpieniem choroby serca.
- do podania leku KOGENATE Bayer wymagane będzie urządzenie do centralnego dostępu dożylnego (ang. *central venous access device*, CVAD), gdyż istnieje ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakterii we krwi (bakteriemii) i utworzenia się skrzepu krwi (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Lekarz może zlecić wykonanie badań w celu upewnienia się, że aktualnie stosowana dawka tego leku zapewni odpowiedni poziom czynnika VIII.

Inne leki i KOGENATE Bayer

Interakcje z innymi lekami nie są znane. Należy jednak powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą każdej grupy wiekowej pacjentów, dorosłych i dzieci.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma doświadczenia dotyczącego wpływu na płodność i stosowania leku KOGENATE Bayer podczas ciąży i karmienia piersią. Dlatego w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Jest mało prawdopodobne, aby lek KOGENATE Bayer miał wpływ na płodność mężczyzn lub kobiet, gdyż substancja aktywna występuje naturalnie w organizmie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek KOGENATE Bayer zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w fiolce, tak więc uznaje się go za „wolny od sodu”.

Dokumentacja

Zaleca się, aby w każdym przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer, odnotować nazwę i numer serii produktu.

3. Jak stosować lek KOGENATE Bayer

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z opisem w ulotce dla pacjenta lub zgodnie według wskazań lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Leczenie krwawienia

Dawkę tego leku oraz częstość podawania, w celu osiągnięcia odpowiedniej aktywności czynnika VIII we krwi, ustala lekarz. Lekarz powinien zawsze dostosowywać ilość i częstość podawania tego leku do potrzeb indywidualnego pacjenta. Dawka leku KOGENATE Bayer i częstość jego podawania zależą od wielu czynników, takich jak:

- masa ciała,
- stopień ciężkości hemofilii,
- miejsce krwawienia i jego nasilenie,
- występowanie inhibitorów i miana inhibitora
- żądanego poziomu czynnika VIII.

Zapobieganie krwawieniom

W przypadku stosowania leku KOGENATE Bayer w zapobieganiu krwawieniom (profilaktyka) lekarz wyliczy odpowiednią dawkę. Zwykle mieści się ona w granicach 20 do 40 j.m. oktokożu alfa na kg masy ciała, podawana co 2 do 3 dni. Jednak w niektórych przypadkach, zwłaszcza w przypadku młodszych pacjentów, konieczne może być skrócenie odstępów między podaniami lub podanie większych dawek.

Badania laboratoryjne

Stanowczo zaleca się wykonywanie badań laboratoryjnych osocza, wykonywanych w odpowiednich odstępach czasu, w celu upewnienia się, że osiągnięto odpowiedni poziom czynnika VIII i poziom ten utrzymuje się. Zwłaszcza w przypadku poważniejszych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego poprzez wykonanie analizy krzepnięcia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

KOGENATE Bayer może być stosowany u dzieci w każdym wieku.

Nieopanowane krwawienie

Jeżeli pomimo pozornie prawidłowej dawki utrzymuje się krwawienie lub pożądaný poziom czynnika VIII w osoczu nie został osiągnięty, możliwe jest wytworzenie przez pacjenta inhibitorów czynnika VIII. Musi być to sprawdzone przez doświadczonego lekarza.

W przypadku odczucia, że efekt działania tego leku jest zbyt silny lub zbyt słaby, należy skonsultować się z lekarzem.

Pacjenci z inhibitorami

Pacjenci z potwierdzoną przez lekarza obecnością inhibitorów czynnika VIII mogą wymagać podawania większych dawek tego leku niż poprzednio w celu opanowania krwawienia. Jeśli taka dawka nie spowoduje powstrzymania krwawienia, lekarz może rozważyć podanie dodatkowych produktów, koncentratu czynnika VIIa lub koncentratu zespołu (aktywowanej) protrombiny. Takie leczenie musi być zlecone przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z hemofilią A. Aby uzyskać więcej informacji na ten temat należy skontaktować się z lekarzem. Nie należy zwiększać stosowanej dawki tego leku w celu opanowania krwawienia bez konsultacji z lekarzem.

Czas trwania leczenia

Lekarz udzieli informacji w jakiej dawce i z jaką częstością będzie podawany ten lek.
Leczenie substytucyjne preparatem KOGENATE Bayer prowadzone jest zwykle do końca życia.

Jak jest podawany lek KOGENATE Bayer

Lek ten przeznaczony jest do podawania dożylnego w ciągu 2 do 5 minut, zależnie od całkowitej objętości leku i stopnia komfortu pacjenta, i powinien być podany w ciągu 3 godzin po przygotowaniu roztworu.

Jak przygotować do podania lek KOGENATE Bayer

Należy używać tylko elementów dostarczonych w opakowaniu z tym lekiem (łącznik fiołki, ampułko-strzykawka zawierająca rozpuszczalnik i zestaw do wkłucia dożylnego). Jeśli nie można użyć tych elementów, należy zwrócić się do lekarza. Jeśli którykolwiek z elementów zawartych w opakowaniu jest otwarty lub uszkodzony, nie należy go używać.

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

Zestawu do nakłucia żyły nie należy używać do pobierania krwi, ponieważ posiada on wbudowany filtr.

Leku tego **nie** wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji. Nie należy używać roztworów z widocznymi cząstkami stałymi lub mętnych. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarza oraz postępować zgodnie ze **szczegółowymi instrukcjami dotyczącymi rozpuszczania i podawania leku zamieszczonymi na końcu niniejszej ulotki.**

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku KOGENATE Bayer

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.
W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki preparatu KOGENATE Bayer należy poinformować lekarza.

Pominięcie zastosowania leku KOGENATE Bayer

- Podać natychmiast kolejną dawkę i kontynuować leczenie w regularnych odstępach czasowych, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- **Nie** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku KOGENATE Bayer

Nie przerywać stosowania KOGENATE Bayer bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi są **reakcje nadwrażliwości** lub wstrząs anafilaktyczny (rzadkie działanie niepożądane).

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych lub anafilaktycznych należy **niezwłocznie przerwać** wstrzyknięcie/infuzję. **Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

W przypadku dzieci nieleczonych wcześniej lekami zawierającymi czynnik VIII, przeciwciała blokujące (patrz punkt 2) mogą powstawać bardzo często (więcej niż 1 na 10 pacjentów). Jednak u pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), ryzyko jest

niezbyt częste (mniej niż 1 na 100 pacjentów). Jeżeli tak się stanie, leki pacjenta mogą przestać działać prawidłowo i u pacjenta może wystąpić utrzymujące się krwawienie. Jeżeli tak się stanie, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Inne możliwe działania niepożądane:

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 użytkowników):

- wysypka/swędząca wysypka
- miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku (np. uczucie pieczenia, przemijające zaczerwienienie)

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 1 000 użytkowników):

- reakcje nadwrażliwości, w tym ciężka nagła reakcja alergiczna (co może obejmować wysypkę, nudności, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ospałość, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, niepokój ruchowy, częstoskurcz, mrowienie lub wstrząs anafilaktyczny, np. ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby, zawroty głowy i nudności oraz łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego, mogące dawać uczucie osłabienia po przyjęciu pozycji stojącej)
- gorączka

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zaburzenia smaku (dziwny smak)

Wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów podczas wstrzyknięcia/infuzji:

- ucisk w klatce piersiowej/ogólne poczucie choroby,
- zawroty głowy,
- łagodne niedociśnienie (łagodnie obniżone ciśnienie tętnicze, objawiające się jako osłabienie podczas pionizacji),
- nudności,

może stanowić wczesny objaw ostrzegawczy reakcji nadwrażliwości i uczuleniowej. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej należy **natychmiast wstrzymać** wstrzyknięcie/infuzję oraz **niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Reakcje nadwrażliwości

W czasie trwania badań klinicznych u żadnego z pacjentów nie powstały przeciwciała w znaczącym klinicznie mianie przeciwko białkom mysimemu i chomiczemu obecnym w preparacie w śladowych ilościach. Istnieje możliwość wystąpienia reakcji alergicznej na substancje zawarte w tym leku, np. śladowe ilości białka mysiego lub chomiczego, u niektórych predysponowanych pacjentów.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KOGENATE Bayer

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przed upływem terminu ważności podanego na etykiecie lek ten może być przechowywany w opakowaniu zewnętrznym w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 12 miesięcy. W tym przypadku, termin ważności tego leku upływa z końcem 12 miesiąca lub terminem ważności na fiołce

z produktem, w zależności, która data jest wcześniejsza. Należy zanotować nowy termin ważności na opakowaniu zewnętrznym.

Nie umieszczać w lodówce sporządzonego roztworu. Sporządzony roztwór musi być zużyty w ciągu 3 godzin. Produkt przeznaczony jest do zastosowania jednorazowego. Nieużyty roztwór należy zniszczyć.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i pudełkach. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki lub zmętnienie roztworu.

Leków **nie** należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KOGENATE Bayer

Proszek

Substancją **czynną** leku jest ludzki czynnik krzepnięcia VIII (oktokog alfa) wytwarzany metodą rekombinacji DNA. Każda fiolka leku KOGENATE Bayer zawiera nominalnie 250, 500, 1000, 2000 lub 3000 j.m. oktokogu alfa.

Pozostałe składniki to: glicyna, sodu chlorek, wapnia chlorek, histydyna, polisorbit 80 i sacharoza (patrz koniec punktu 2).

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek KOGENATE Bayer i co zawiera opakowanie

KOGENATE Bayer dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i jest suchym proszkiem lub bryłką barwy białej do lekko żółtej. Ampułko-strzykawka zawiera wodę do wstrzykiwań, przeznaczoną do rozpuszczenia zawartości fiolki. Po odtworzeniu roztwór jest przejrzysty. Urządzenia do odtworzenia i podawania dostarczane są w każdym opakowaniu tego leku.

Każde opakowanie leku KOGENATE Bayer zawiera fiolkę oraz ampułko-strzykawkę z osobnym prętym tłoka, a także łącznik fiolki, zestaw do wstrzyknięcia dożylnego (do wstrzyknięcia do żyły), dwa gaziki nasączone alkoholem, dwa suche gaziki i dwa plastry.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: 359 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


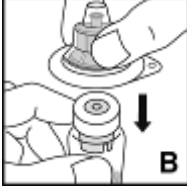

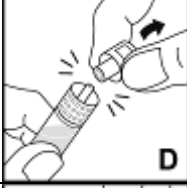
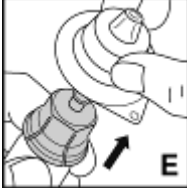
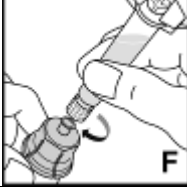
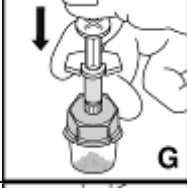
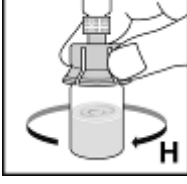
United Kingdom

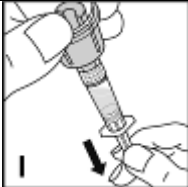

Bayer plc
Tel: +44-(0)118 206 3000

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania i podawania leku KOGENATE Bayer z użyciem fiolki i łącznika.

1.	Dokładnie umyć ręce używając mydła i ciepłej wody.	
2.	Ogrzać w rękach zamkniętą fiolkę z proszkiem i strzykawkę do przyjaznej temperatury (nie większej niż 37°C).	
3.	Usunąć z fiolki kapturek ochronny (A), a następnie oczyścić gumowy korek na fiolce gazikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia przed użyciem.	
4.	Postawić fiolkę z produktem na twardej, stabilnej powierzchni. Zdjąć papierową osłonkę z plastikowego opakowania łącznika fiolki. Nie wyjmować łącznika z plastikowego opakowania. Trzymając opakowanie łącznika, umieścić go na fiolce i mocno wcisnąć w dół (B). Łącznik zamknie się na kapturku fiolki. Na tym etapie nie usuwać jeszcze opakowania łącznika.	
5.	Trzymając pionowo strzykawkę z wodą do wstrzykiwań, chwycić pręt tłoka jak na schemacie i przytwierdzić do strzykawki poprzez wkręcenie go zgodnie z ruchem wskazówek zegara w korek (C).	
6.	Trzymając strzykawkę za zbiorniczek, odłamać jej końcówkę (D). Nie dotykać ręką ani żadną inną powierzchnią końcówki strzykawki. Odłożyć strzykawkę na bok do późniejszego użycia.	
7.	Teraz zdjąć i wyrzucić opakowanie adaptera (E).	
8.	Połączyć strzykawkę z łącznikiem fiolki, obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara (F).	
9.	Wstrzyknąć rozpuszczalnik powoli wciskając tłok strzykawki (G).	
10.	Obracać fiolką delikatnie, aż cały proszek się rozpuści (H). Nie wstrząsać fiolką! Przed użyciem upewnić się, że proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu. Przed podaniem sprawdzić roztwór wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie używać roztworów zawierających widzialne cząsteczki stałe lub mętnych.	

<p>11. Trzymać fiolkę ponad adapterem fiolki i strzykawką (I). Napęścić strzykawkę, odciągając powoli i gładko tłoczek. Upewnić się, że cała zawartość fiolki została naciągnięta do strzykawki. Skierować strzykawkę do góry i nacisnąć tłok tak, aby wewnątrz nie pozostało powietrze.</p>	
<p>12. Założyć opaskę uciskową na rękę.</p>	
<p>13. Określić miejsce wstrzyknięcia, oczyścić skórę za pomocą gazika nasączonego alkoholem i przygotować miejsce wkłucia zgodnie z zasadami antyseptyki, zgodnie z zaleceniem lekarza.</p>	
<p>14. Nakłuć żyłę i unieruchomić zestaw do wkłucia dożylnego plastrem.</p>	
<p>15. Trzymając łącznik fiolki nieruchomo, zdjąć strzykawkę z łącznika fiolki (łącznik powinien pozostać połączony z fiolką). Połączyć strzykawkę z zestawem do wkłucia dożylnego i upewnić się, że do strzykawki nie dostaje się krew (J).</p>	
<p>16. Zdjąć opaskę uciskową.</p>	
<p>17. Podawać roztwór dożylnie przez 2 do 5 minut, kontrolując pozycję igły. Szybkość podawania powinna być oparta na stopniu komfortu pacjenta, ale nie powinna przekraczać 2 ml na minutę.</p>	
<p>18. Jeśli konieczne jest podanie kolejnej dawki, użyć nowej strzykawki, przygotowując preparat zgodnie z powyższą instrukcją.</p>	
<p>19. Jeśli kolejna dawka nie jest konieczna, usuń zestaw do wkłucia dożylnego i strzykawkę. Ponad miejscem wkłucia przy wyprostowanym ramieniu przez około 2 minuty mocno przyciskać gazik. Na koniec założyć niewielki opatrunek uciskowy na ranę i rozważyć zastosowanie plastra.</p>	

Aneks IV

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Leczenie wrodzonej hemofilii jest obecnie oparte na terapii substytucyjnej czynnikiem krzepnięcia VIII (FVIII), stosowanym profilaktycznie lub w razie potrzeby. W terapii substytucyjnej FVIII wykorzystywane są preparaty FVIII z dwóch szerokich klas, zawierające odpowiednio osoczopochodny FVIII (pdFVIII) i rekombinowany FVIII (rFVIII). Do stosowania w krajach Unii Europejskiej dopuszczono szeroką gamę preparatów pdFVIII i rFVIII.

Znaczącym powikłaniem leczenia FVIII jest pojawienie się alloprzeciwciał klasy IgG (tzw. inhibitorów), które neutralizują aktywność FVIII, powodując utratę zdolności organizmu do hamowania krwawień. Leczenie pacjentów, u których pojawiły się inhibitory, wymaga ostrożnego zindywidualizowanego postępowania. Może wystąpić oporność na leczenie.

Do pojawienia się inhibitorów może prowadzić leczenie zarówno pdFVIII, jak i rFVIII. Miano inhibitorów, oznaczane metodą Bethesda w modyfikacji Nijmegen, określa się jako niskie, gdy wynosi ≥ 0.6 jednostek Bethesda (j.B.), i wysokie, gdy wynosi > 5 j.B.

U osób z hemofilią A leczonych preparatami FVIII inhibitory pojawiają się głównie u pacjentów wcześniej nieleczonych lub leczonych minimalnymi dawkami leków, u których pierwsza ekspozycja na lek miała miejsce przed nie więcej niż 50 dniami. Prawdopodobieństwo pojawienia się inhibitorów jest niższe u pacjentów wcześniej leczonych.

Znane czynniki ryzyka pojawienia się inhibitorów można podzielić na czynniki zależne od pacjenta i zależne od leczenia:

- Czynniki zależne od pacjenta obejmują rodzaj mutacji w genie F8, ciężkość przebiegu hemofilii, pochodzenie etniczne, występowanie inhibitorów u członków rodziny oraz, być może, profil HLA-DR (Human Leukocyte Antigen - antigen D related).
- Czynniki zależne od leczenia obejmują intensywność ekspozycji na lek, liczbę dni ekspozycji, przy czym leczenie podejmowane w razie potrzeby jest obarczone wyższym ryzykiem pojawienia się inhibitorów niż leczenie profilaktyczne, zwłaszcza w kontekście sygnałów niebezpieczeństwa takich jak uraz czy zabieg chirurgiczny; młody wiek w momencie rozpoczęcia leczenia jest związany z wyższym ryzykiem.

Nie zostało dotychczas ustalone, czy różne rodzaje preparatów FVIII stosowane w leczeniu substytucyjnym różnią się istotnie pod względem ryzyka pojawienia się inhibitorów. Występowanie różnic między preparatami w obrębie każdej klasy FVIII, a co za tym idzie, różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów między różnymi preparatami jest biologicznie możliwe. Klasa pdFVIII obejmuje preparaty zawierające czynnik von Willebranda (VWF) oraz pozbawione tego czynnika, przy czym preparaty zawierające VWF zawierają VWF w różnych stężeniach. Wyniki niektórych badań eksperymentalnych wskazują, że VWF odgrywa rolę w ochronie epitopów FVIII przed rozpoznaniem przez komórki prezentujące antygen, dzięki czemu zmniejsza ich immunogenność. Takie wnioski pozostają jednak na razie w sferze teorii. Preparaty rFVIII nie zawierają VWF, jednak ta klasa preparatów jest bardzo zróżnicowana, co jest spowodowane wykorzystywaniem różnych procesów produkcji, w wyniku czego w ciągu ostatnich 20 lat wprowadzono do stosowania szeroką gamę preparatów pochodzących od różnych producentów. Zróżnicowanie procesów produkcji (związane m.in. z wykorzystywaniem w produkcji preparatów rFVIII różnych linii komórkowych) może teoretycznie być przyczyną różnic immunogenności.

W czasopiśmie *New England Journal of Medicine* opublikowano wyniki przeprowadzonego w maju 2016 r. randomizowanego badania klinicznego o charakterze otwartej próby z grupą kontrolną, w którym porównywano częstość pojawiania się inhibitorów u osób leczonych preparatami z obu klas

(pdFVIII i rFVIII)¹. Badanie to, o nazwie SIPPET (ang. "Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers" - badanie inhibitorów u uczących się chodzić dzieci leczonych preparatami osoczo pochodnymi), służyło ocenie względnego ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami pdFVIII oraz rFVIII. W badaniu stwierdzono, że częstość pojawiania się inhibitorów bez względu na miano u pacjentów leczonych preparatami rFVIII była o 87% wyższa niż u leczonych preparatami pdFVIII (zawierającymi VWF) (współczynnik ryzyka 1,87, 95% CI 1,17-2,96).

Dlatego w dniu 6 lipca 2016 r. niemiecki Instytut im. Paula Ehrlicha wszczął procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwrócił się do PRAC z prośbą o ocenę wpływu wyników badania SIPPET na pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niektórych preparatów FVIII oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione oraz czy należy wdrożyć jakiegokolwiek sposoby ograniczenia ryzyka. Procedura dotyczy kwestii ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów wcześniej nieleczonych czynnikiem VIII.

W związku z niedawną publikacją wyników badania SIPPET zainteresowane podmioty odpowiedzialne zostały również poproszone o dokonanie oceny potencjalnego wpływu tego badania i innych istotnych danych o bezpieczeństwie dotyczących pojawiania się inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów na pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udostępnianych przez nie preparatów FVIII, w tym o rozważenie sposobów ograniczenia ryzyka.

Poproszono także głównych autorów badania SIPPET o udzielenie odpowiedzi na listę pytań dotyczących metod wykorzystanych w badaniu i wyników badania oraz o przedstawienie wniosków na posiedzeniu plenarnym PRAC w lutym 2017 r. Informacje przedstawione przez głównych autorów badania SIPPET w ramach procedury wyjaśniającej również zostały wzięte pod uwagę przez PRAC podczas opracowywania wniosków.

Aspekty kliniczne

Opublikowane badania obserwacyjne

W udzielonych odpowiedziach podmioty odpowiedzialne powoływały się na pewną liczbę opublikowanych wyników badań obserwacyjnych (m.in. badania CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), których celem była ocena możliwych różnic ryzyka pojawiania się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klasy pdFVIII oraz rFVIII oraz możliwych różnic ryzyka pojawiania się inhibitorów u osób leczonych różnymi preparatami z klasy rFVIII.

W cytowanych badaniach uzyskano zróżnicowane wyniki oraz są one obciążone ograniczeniami typowymi dla badań obserwacyjnych, a w szczególności możliwością błędnej selekcji. Ryzyko pojawienia się inhibitorów ma charakter wieloczynnikowy (nawet bez uwzględnienia teoretycznego ryzyka związanego ze stosowaniem konkretnego preparatu), a takie badania nie zawsze pozwalają na zebranie informacji o istotnych zmiennych towarzyszących i odpowiednią modyfikację analiz; nieodmiennie istnieje w tym przypadku możliwość przeoczenia istotnego czynnika zakłócającego. Co więcej, z czasem wprowadzano zmiany technologii procesu produkcji konkretnych preparatów i zmiany schematów leczenia praktykowanych w różnych ośrodkach, w związku z czym analizowane preparaty nie zawsze są porównywalne. Z tych wszystkich powodów kontrolowanie takich badań i interpretacja ich wyników stanowią trudne wyzwanie.

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

W badaniu CANAL² nie stwierdzono dowodów różnic między klasami preparatów FVIII, w tym preparatami pdFVIII zawierającymi znaczne ilości czynnika von Willebranda; dla „istotnych klinicznie” inhibitorów skorygowany współczynnik ryzyka wyniósł 0,7 (95% CI 0,4-1,1), a dla inhibitorów o wysokim mianie (≥ 5 j.B.) – 0,8 (95% CI 0,4-1,3).

W badaniu RODIN/Pednet³ również nie stwierdzono różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów między wszystkimi preparatami z klasy pdFVIII w porównaniu z wszystkimi preparatami klasy rFVIII; dla „istotnych klinicznie” inhibitorów skorygowany współczynnik ryzyka wyniósł 0.96 (95% CI 0.62-1.49), a dla inhibitorów o wysokim mianie (≥ 5 j.B./ml) – 0.95 (95% CI 0.56-1.61). Uzyskano jednak dane wskazujące na zwiększone ryzyko pojawienia się inhibitorów (bez względu na miano i inhibitorów o wysokim mianie) w przypadku rFVIII oktokog alfa II generacji (Kogenate FS/Helixate NexGen) w porównaniu z rFVIII oktokog alfa III generacji (wyniki uzyskano wyłącznie na podstawie danych dotyczących preparatu Advate).

Podobnie jak w badaniu RODIN/Pednet w badaniu UKHCDO stwierdzono istotnie zwiększone ryzyko pojawienia się inhibitorów (bez względu na miano i inhibitorów o wysokim mianie) u osób stosujących preparat Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII II generacji) w porównaniu z preparatem Advate (rFVIII III generacji), choć różnica stała się nieistotna statystycznie po wyłączeniu pacjentów z Wlk. Brytanii (uwzględnionych także w badaniu RODIN/Pednet). Uzyskano także dane wskazujące na zwiększone ryzyko u osób przyjmujących preparat Refacto AF (kolejny preparat rFVIII III generacji) w porównaniu z preparatem Advate, ale tylko w odniesieniu do występowania inhibitorów bez względu na miano. Podobnie jak w badaniu UKHCDO w badaniu FranceCoag również nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu ryzyka związanego ze stosowaniem dowolnego preparatu rFVIII w porównaniu z preparatem Advate po wyłączeniu (także w badaniu RODIN/Pednet) pacjentów z Francji.

Wskazano, że przed wszczęciem omawianej procedury wyjaśniającej PRAC rozważał już wcześniej implikacje badań RODIN/Pednet, UKHCDO i FranceCoag dla pozwoleń na dopuszczenie preparatów FVIII do obrotu na terenie Unii Europejskiej. W 2013 r. PRAC doszedł do wniosku, że dane z badania RODIN/Pednet nie były wystarczająco pełne, by można było na ich podstawie sformułować wniosek, że stosowanie preparatu Kogenate FS/Helixate NexGen jest związane z podwyższonym w porównaniu z innymi preparatami ryzykiem pojawienia się inhibitorów czynnika VIII. W 2016 r. PRAC analizował wyniki metaanalizy wszystkich trzech wyżej wspomnianych badań (RODIN/Pednet, UKHCDO, FranceCoag) i ponownie sformułował wniosek, że obecnie posiadane dane nie potwierdzają podwyższonego ryzyka pojawienia się inhibitorów czynnika VIII u wcześniej nieleczonych pacjentów przyjmujących preparat Kogenate FS/Helixate NexGen w porównaniu z innymi preparatami rekombinowanego czynnika VIII.

Badania sponsorowane przez podmioty odpowiedzialne

Podmioty odpowiedzialne dostarczyły analizę występowania inhibitorów o niskim i wysokim mianie u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (FVIII < 1%) obejmującą wszystkie badania kliniczne i obserwacyjne dotyczące ich produktów wraz z krytycznym omówieniem ograniczeń tych badań.

Uwzględnione dane dotyczyły bardzo szerokiego zakresu różnorodnych badań dotyczących różnych produktów i przeprowadzonych w różnym czasie. Wiele z uwzględnionych badań to badania małe, które nie służyły ocenie ryzyka występowania inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A. Uczestników badań zazwyczaj nie dzielono na grupy, a uzyskane w nich dane nie są odpowiednie do przeprowadzenia analiz porównawczych (między klasami pdFVIII i rFVIII oraz w obrębie klasy rFVIII). Mimo wszystko ogólne szacunki częstości występowania

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

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

inhibitorów związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów opracowane na podstawie tych badań są ogólnie zgodne z wynikami szeroko zakrojonych badań obserwacyjnych.

W większych i bardziej istotnych badaniach preparatów pdFVIII inhibitory (często nie podawano, czy były to inhibitory o niskim czy wysokim mianie) obserwowano u 3,5-33% pacjentów (w większości badań ten odsetek mieścił się w zakresie 10-25%). W wielu badaniach ujawniono jednak niewiele informacji na temat metod, populacji pacjentów i typu inhibitorów, co uniemożliwia ocenę tych informacji w świetle nowszych danych z opublikowanych prac. Dla większości preparatów rFVIII dostępne są nowsze i bardziej istotne informacje z badań klinicznych z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów. W tych badaniach częstość pojawiania się inhibitorów wynosiła od 15 do 38% w ocenie bez różnicowania inhibitorów oraz od 9 do 22,6% w przypadku inhibitorów o wysokim mianie. Te wyniki mieszczą się w zakresie „bardzo często”.

PRAC analizował także wyniki cząstkowe z trwających badań: CSL (CRD019_5001) i Bayer (Leopold KIDS, 13400, część B.), przekazane przez podmioty odpowiedzialne,

jak również sprawozdania z badań klinicznych i literaturę przedmiotu dotyczącą pojawiania się inhibitorów *de novo* u osób wcześniej leczonych. Przeprowadzona analiza wykazała, że częstość pojawiania się inhibitorów u osób wcześniej leczonych preparatami FVIII jest znacznie niższa niż u pacjentów wcześniej nieleczonych. Z dostępnych danych wynika, że w wielu badaniach wykorzystujących dane z rejestru EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), częstość pojawiania się inhibitorów można zaliczyć do kategorii „niezbyt często”.

Badanie SIPPET

Badanie SIPPET to randomizowane, wieloośrodkowe, wielonarodowe badanie metodą otwartej próby oceniające częstość występowania neutralizujących alloprzeciwciał u pacjentów z ciężką postacią wrodzonej hemofilii A (stężenie FVIII w osoczu <1%) leczonych koncentratami pdFVIII lub rFVIII. W badaniu wzięli udział pacjenci spełniający warunki włączenia (wiek <6 lat, płeć męska, ciężka postać hemofilii A, nieleczony wcześniej żadnym koncentratem FVIII lub po minimalnej ekspozycji na preparaty składników krwi) z 42 ośrodków. Oceniane w badaniu zmienne główne i drugorzędowe to, odpowiednio, ogólna częstość pojawiania się inhibitorów ($\geq 0,4$ j.B./ml) i częstość pojawiania się inhibitorów o wysokim mianie (≥ 5 j.B./ml).

Inhibitory pojawiły się u 76 pacjentów, w tym u 50 stwierdzono wysokie miano inhibitorów (≥ 5 j.B.). Inhibitory stwierdzono u 29 z 125 pacjentów leczonych pdFVIII (u 20 stwierdzono wysokie miano inhibitorów) oraz u 47 z 126 pacjentów leczonych rFVIII (u 30 pacjentów były to inhibitory o wysokim mianie). Łączna częstość pojawiania się inhibitorów bez względu na miano u pacjentów leczonych pdFVIII wyniosła 26,8% (95% przedział ufności [CI] 18,4-35,2), a u leczonych rFVIII 44,5% (95% CI 34,7-54,3); łączna częstość pojawiania się inhibitorów o wysokim mianie wyniosła odpowiednio 18,6% (95% CI 11,2-26,0) i 28,4% (95% CI 19,6-37,2). W modelach regresji Coxa dla głównego punktu końcowego, tj. pojawiania się inhibitorów bez względu na miano, leczenie rFVIII w porównaniu z leczeniem pdFVIII było związane ze wzrostem występowania inhibitorów o 87% (współczynnik ryzyka 1,87; 95% CI 1,17-2,96). Tę zależność stwierdzano konsekwentnie w analizie wielu zmiennych. W przypadku inhibitorów o wysokim mianie współczynnik ryzyka wyniósł 1,69 (95% CI 0,96-2,98).

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

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

Doraźne spotkanie grupy eksperckiej

PRAC analizował opinie wyrażone przez ekspertów na doraźnie zwołanym zebraniu. Grupa ekspercka była zdania, że przeanalizowano dostępne źródła istotnych danych. Członkowie grupy byli zdania, że ustalenie, czy istnieją klinicznie istotne różnice częstości pojawiania się inhibitorów u pacjentów stosujących różne preparaty FVIII, wymaga uzyskania dalszych danych oraz że takie dane należy zasadniczo gromadzić osobno dla różnych preparatów, ponieważ trudno będzie uogólniać dane na temat immunogenności dla całych klas preparatów (tj. zawierających FVIII rekombinowany i osoczo pochodny).

Eksperci zgodzili się również, że stopień immunogenności różnych preparatów jest ogólnie wystarczająco opisany w poprawkach do ChPL zaproponowanych przez PRAC, podkreślających istotność kliniczną występowania inhibitorów (w szczególności inhibitorów o niskim mianie w porównaniu z inhibitorami o wysokim mianie) oraz ustaloną częstość ich pojawiania się, tj. „bardzo często” u pacjentów wcześniej nieleczonych i „niezbyt często” u pacjentów wcześniej leczonych. Ponadto eksperci przedstawili propozycje badań służących dalszej charakterystyce immunogennych właściwości produktów medycznych zawierających czynnik VIII (np. badania mechanistyczne, obserwacyjne).

Omówienie

PRAC wziął pod uwagę to, że jako badanie prospektywne z randomizacją badanie SIPPET było wolne od wielu ograniczeń planu badania typowych dla przeprowadzonych dotychczas badań obserwacyjnych i badań wykorzystujących dane z rejestrów oceniających ryzyko pojawiania się inhibitorów u osób wcześniej nieleczonych. PRAC jest jednak zdania, że wyniki badania SIPPET są obarczone niejasnościami, które uniemożliwiają sformułowanie wniosku, że u wcześniej nieleczonych osób otrzymujących preparaty rFVIII oceniane w tym badaniu ryzyko pojawienia się inhibitorów jest wyższe niż u takich osób leczonych preparatami pdFVIII. Występujące niejasności omówiono szczegółowo poniżej:

- Analiza z badania SIPPET nie pozwala na sformułowanie wniosków dotyczących konkretnych preparatów, ponieważ badanie dotyczyło jedynie niewielkiej liczby wybranych preparatów FVIII. Plan badania i jego moc statystyczna nie pozwoliły na uzyskanie wystarczającej ilości danych o poszczególnych preparatach, a co za tym idzie, wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków na temat ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas leczenia określonymi preparatami. W szczególności jedynie 13 pacjentów (10% grupy leczonej FVIII) przyjmowało preparat rFVIII III generacji. Pomimo braku uzasadnionych dowodów na istnienie różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u osób stosujących różne preparaty rFVIII, nie można jednak całkowicie wykluczyć takiej możliwości, ponieważ takie preparaty tworzą zróżnicowaną grupę leków różniących się składem i postacią użytkową. Z tego względu odnośnienie wyników badania SIPPET do całej klasy preparatów rFVIII jest obciążone dużą niepewnością - zwłaszcza w odniesieniu do niedawno dopuszczonych do stosowania preparatów z tej klasy, których badanie SIPPET nie obejmowało.
- Badanie SIPPET ma także ograniczenia metodologiczne; szczególnie dotyczą one wątpliwości, czy zastosowany proces randomizacji (wielkość bloku = 2) mógł wprowadzić do badania błąd selekcji.
- Stwierdzono także odstępstwa od ostatecznej wersji protokołu i planu analizy statystycznej. Zastrzeżenia do opracowania statystycznego danych obejmują m.in. brak opublikowanej analizy pierwotnej przeprowadzonej zgodnie z ujawnionymi wcześniej kryteriami oraz fakt przedwczesnego zakończenia badania po opublikowaniu sprawozdania z badania RODIN, z którego wynikało, że stosowanie preparatu Kogenate FS może być związane ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się inhibitorów. Chociaż nie można było temu zapobiec, przedwczesne zakończenie badania prowadzonego metodą otwartej próby budzi

podejrzanie wystąpienia tzw. błędu badacza i nieuzasadnionego wzrostu prawdopodobieństwa wykrycia nieistniejącego wpływu podawania leku.

- Schematy leczenia stosowane na terenie Unii Europejskiej różnią się od schematów stosowanych w ramach badania SIPPET, toteż przydatność wyników badania dla praktyki klinicznej w krajach UE (a w konsekwencji dla preparatów podawanych zgodnie z tymi schematami) jest wątpliwa. Nie jest pewne, czy wyniki badania SIPPET można ekstrapolować na ryzyko pojawienia inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów w warunkach aktualnej praktyki klinicznej w krajach UE, ponieważ we wcześniejszych badaniach wskazywano na to, że wybrana metoda i intensywność leczenia mogą być czynnikami ryzyka pojawienia się inhibitorów. Co ważne, ChPL zatwierdzone na terenie UE nie obejmują jako zatwierdzonego schematu dawkowania zmodyfikowanej profilaktyki (wg definicji przyjętej w badaniu SIPPET), a wpływ możliwej zaniżonej reprezentacji innych nieujawnionych schematów tej metody leczenia na wyniki badania SIPPET nie jest jasny. Dlatego też nadal nie ma pewności, czy różnice ryzyka pojawienia się inhibitorów obserwowane w badaniu SIPPET ujawniłyby się w populacjach pacjentów poddawanych rutynowemu leczeniu w innych krajach, gdzie stosowana metoda leczenia (tj. pierwotna profilaktyka) jest inna niż w omawianym badaniu. Tych niejasności nie wyjaśniają w pełni dodatkowe wyjaśnienia ze strony autorów badania SIPPET.

Po przeanalizowaniu omówionych powyżej wyników badania SIPPET, opublikowanych prac oraz wszystkich informacji dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne oraz poglądów ekspertów przedstawionych podczas doraźnego spotkania ekspertów PRAC doszedł do wniosku, że:

- Pojawianie się inhibitorów to znane zagrożenie związane ze stosowaniem zarówno preparatów pdFVIII, jak i rFVIII. Choć w badaniach klinicznych niektórych preparatów stwierdzono ograniczoną liczbę przypadków pojawienia się inhibitorów, były to zazwyczaj niewielkie badania obciążone ograniczeniami metodologicznymi lub takie, które nie miały na celu oceny tego ryzyka.
- Preparaty FVIII to zróżnicowana grupa produktów, w związku z czym nie można wykluczyć różnic częstości pojawiania się inhibitorów u pacjentów przyjmujących poszczególne preparaty.
- Choć wyniki pojedynczych badań wskazują na dużą rozpiętość częstości pojawiania się inhibitorów u pacjentów leczonych różnymi preparatami, możliwość bezpośrednich porównań wyników określonych badań jest ograniczona ze względu na zmienność w czasie stosowanych metod badawczych i populacji pacjentów.
- Badanie SIPPET nie służyło ocenie ryzyka pojawienia się inhibitorów w trakcie leczenia konkretnymi preparatami, a ponadto obejmowało niewielką liczbę preparatów FVIII. Ze względu na zróżnicowanie badanych preparatów, odnoszenie wyników badań oceniających badane działanie w całej klasie leków do poszczególnych preparatów budzi znaczne wątpliwości. Dotyczy to szczególnie preparatów (w tym niedawno dopuszczonych do obrotu) nieocenianych w takich badaniach.
- PRAC zauważył także, że większość dotychczasowych badań oceniających różnice ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas leczenia preparatami FVIII należącymi do różnych klas ma potencjalne ograniczenia metodologiczne, a na podstawie przeanalizowanych dostępnych danych nie ma jasnych i spójnych dowodów potwierdzających istnienie różnic ryzyka względnego między różnymi klasami preparatów FVIII. W szczególności wyniki badania SIPPET oraz badań klinicznych pojedynczych preparatów i badań obserwacyjnych wymienionych w odpowiedziach przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne nie wystarczają do potwierdzenia istnienia spójnych oraz klinicznie i statystycznie znaczących

różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klas rFVIII i pdFVIII.

W obliczu powyższych stwierdzeń PRAC zalecił wprowadzenie przedstawionych poniżej aktualizacji punktów 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL oraz punktów 2 i 4 ulotek dla pacjenta dla preparatów FVIII wskazanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII):

- W punkcie 4.4 ChPL należy umieścić ostrzeżenie dotyczące znaczenia klinicznego kontrolowania, czy u pacjentów nie pojawiają się inhibitory FVIII (w szczególności dotyczące klinicznych konsekwencji pojawienia się inhibitorów o niskim i wysokim mianie).
- W odniesieniu do punktów 4.8 i 5.1 ChPL PRAC stwierdził, że charakterystyki kilkunastu preparatów FVIII zawierają odniesienia do danych z badań, które nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas stosowania konkretnego preparatu. Ponieważ z dostępnych danych wynika, że ryzyko pojawienia się inhibitorów istnieje w przypadku stosowania wszystkich preparatów ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, takie stwierdzenia należy usunąć. Z dostępnych danych wynika, że częstość występowania inhibitorów FVIII mieści się w zakresie „bardzo często” u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami FVIII i „niezbyt często” u pacjentów leczonych wcześniej takimi preparatami. W związku z tym PRAC zaleca uwzględnienie tych zakresów częstości w tekstach ChPL, o ile z danych uzyskanych dla konkretnego produktu nie wynika inaczej. W przypadku preparatów, których ChPL zawierają w punkcie 4.2 następujące stwierdzenie: „<Wcześniej nieleczeni pacjenci Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego {Nazwa (własna)} u wcześniej nieleczonych pacjentów. Nie ma dostępnych danych. >), nie należy podawać powyższych określeń częstości pojawiania się inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów. W punkcie 5.1 należy usunąć wszelkie odniesienia do badań dotyczących pojawiania się inhibitorów u pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych, z wyjątkiem badań przeprowadzonych zgodnie z przyjętym planem badań dzieci i młodzieży lub dostarczających uzasadnionych dowodów na to, że inhibitory pojawiają się z częstością niższą niż „bardzo często” u wcześniej nieleczonych pacjentów lub inną niż „niezbyt często” u pacjentów wcześniej leczonych (zgodnie z treścią załączników do sprawozdania z oceny PRAC).

W nawiązaniu do oceny wszystkich odpowiedzi dotyczących produktu susoktokog alfa (Obizur) udzielonych przez podmiot odpowiedzialny PRAC jest zdania, że wyniki niniejszej procedury wyjaśniającej zgodnej z art. 31 nie mają zastosowania w przypadku produktu Obizur ze względu na odmienne wskazania do jego stosowania (nabyta hemofilia A wywołana obecnością hamujących przeciwciał przeciwko endogennemu FVIII) i inną populację docelową.

Stosunek korzyści do ryzyka

Na podstawie aktualnych wyników badania SIPPET, badań klinicznych pojedynczych preparatów i badań obserwacyjnych wymienionych w odpowiedziach przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne oraz poglądów ekspertów przedstawionych podczas doraźnego spotkania ekspertów PRAC zgodził się, że obecnie dostępne dane nie dostarczają jasnych i spójnych dowodów istnienia klinicznie i statystycznie znaczących różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klas rFVIII i pdFVIII. Nie jest możliwe sformułowanie wniosków na temat ochronnej roli VWF przed pojawianiem się inhibitorów.

Biorąc pod uwagę różnorodność preparatów FVIII, powyższe nie wyklucza stwierdzenia zwiększonego ryzyka pojawiania się inhibitorów w trwających lub przyszłych badaniach poszczególnych preparatów u osób wcześniej nieleczonych.

W badaniach pojedynczych preparatów wykazano dużą rozpiętość częstości pojawiania się inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów stosujących różne preparaty FVIII, a badanie SIPPET nie miało na celu oceny różnic między określonymi preparatami obu klas. Ze względu na znaczne różnice metodologii badań i populacji pacjentów w czasie oraz niespójność wyników badań PRAC stwierdził, że całość przedstawionych danych nie potwierdza tezy, że preparaty rekombinowanego czynnika VIII jako klasa leków charakteryzują się większym ryzykiem pojawienia inhibitorów niż klasa preparatów czynnika VIII uzyskanych z osocza.

PRAC stwierdził ponadto, że informacje o kilkunastu preparatach FVIII zawierają odniesienia do danych z badań, które nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas stosowania konkretnego preparatu. Ponieważ z dostępnych danych wynika, że ryzyko pojawienia się inhibitorów istnieje w przypadku stosowania wszystkich preparatów ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, a częstość występowania inhibitorów FVIII mieści się w zakresie „bardzo często” u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami FVIII i „niezbyt często” u pacjentów leczonych wcześniej takimi preparatami, PRAC zaleca uwzględnienie tych zakresów częstości w tekstach ChPL, o ile z danych uzyskanych dla konkretnego produktu nie wynika inaczej.

Wobec powyższego PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku preparatów FVIII wskazanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produktach (punkty 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL).

Procedura ponownej oceny

Po przyjęciu zalecenia PRAC podczas posiedzenia w maju 2017 r. podmiot odpowiedzialny LFB Biomedicaments wyraził brak akceptacji wstępnej rekomendacji PRAC.

Biorąc pod uwagę szczegółowe informacje przekazane przez podmiot odpowiedzialny, PRAC dokonał nowej oceny dostępnych danych w ramach ich ponownej oceny.

Omówienie przez PRAC uzasadnienia ponownej oceny

Badanie SIPPET nie służyło ocenie ryzyka pojawienia się inhibitorów w trakcie leczenia konkretnymi preparatami, a ponadto obejmowało niewielką liczbę preparatów FVIII. Ze względu na zróżnicowanie badanych preparatów, odnoszenie wyników badań oceniających badane działanie w całej klasie leków do poszczególnych preparatów budzi znaczne wątpliwości. Dotyczy to szczególnie preparatów (w tym niedawno dopuszczonych do obrotu) nieocenianych w takich badaniach. Wyniki badania SIPPET oraz badań klinicznych pojedynczych preparatów i badań obserwacyjnych nie wystarczają do potwierdzenia istnienia spójnych oraz klinicznie i statystycznie znaczących różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klas rFVIII i pdFVIII.

Ogólnie PRAC podtrzymuje przedstawione wnioski o konieczności umieszczenia w punkcie 4.8 ChPL znormalizowanych informacji na temat częstości pojawiania się inhibitorów u pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych preparatami FVIII, o ile w wiarygodnych badaniach klinicznych określonego produktu medycznego nie wykazano innego zakresu częstości (wyniki takich badań należałoby streścić w punkcie 5.1).

Konsultacja z ekspertami

PRAC zwołał doraźne spotkanie ekspertów w celu omówienia niektórych aspektów, które uwzględniono w szczegółowym uzasadnieniu przedstawionym przez LFB Biomedicaments.

Grupa ekspercka ogólnie poparła wstępne wnioski PRAC i zgodziła się, że przedstawiona propozycja informacji o produkcie zapewnia odpowiedni poziom informacji wystarczający do przekazania lekarzom przepisującym lek i pacjentom informacji o ryzyku pojawiania się inhibitorów. Nie

zalecono wdrożenia dodatkowych sposobów przekazania informacji na temat czynników ryzyka pojawiania się inhibitorów poza informacją o produkcie ani dodatkowych sposobów minimalizacji ryzyka.

Grupa ekspercka zgodziła się także, że w ChPL nie należy umieszczać danych o częstości pojawiania się inhibitorów u osób leczonych konkretnym preparatem, ponieważ dostępne badania nie mają mocy statystycznej pozwalającej na sformułowanie precyzyjnych wniosków dotyczących całkowitej częstości występowania inhibitorów w odniesieniu do każdego preparatu ani względnej częstości w porównaniach między różnymi preparatami.

Eksperti podkreślali celowość zachęcania do współpracy między środowiskiem akademickim, przemysłem farmaceutycznym i organami regulacyjnymi polegającej na gromadzeniu zharmonizowanych danych za pośrednictwem rejestrów.

Wnioski PRAC

W nawiązaniu do oceny początkowej i procedury ponownej oceny, PRAC podtrzymuje przedstawiony wniosek, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających ludzki rekombinowany i osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produktach (punkty 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL).

W dniu 1 września 2017 r. PRAC przyjął zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez CHMP, zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Zważywszy, że:

- PRAC rozpatrzył procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących produktów leczniczych zawierających osoczopochodny i rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (patrz aneks I i aneks A).
- PRAC rozpatrzył całość dostarczonych danych na temat ryzyka pojawiania się inhibitorów w odniesieniu do klas preparatów rekombinowanego i osoczopochodnego czynnika krzepnięcia VIII u wcześniej nieleczonych pacjentów. Dane pochodziły z opublikowanych opracowań (badanie SIPPET⁶), badań klinicznych pojedynczych preparatów i szerokiego zakresu badań obserwacyjnych przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne, w tym dużych wieloośrodkowych badań kohortowych, materiałów dostarczonych przez właściwe organy krajowe państw członkowskich UE oraz odpowiedzi przedstawionych przez autorów badania SIPPET. PRAC rozważył także przedstawione przez LFB Biomedicaments uzasadnienie złożonej przez ten podmiot prośby o ponowną ocenę zalecenia PRAC oraz poglądy wyrażone podczas dwóch spotkań ekspertów 22 lutego i 3 sierpnia 2017 r.
- PRAC zauważył, że badanie SIPPET nie służyło ocenie ryzyka pojawiania się inhibitorów w trakcie leczenia konkretnymi preparatami, a ponadto obejmowało niewielką liczbę preparatów FVIII. Ze względu na zróżnicowanie badanych preparatów odnoszenie wyników badań oceniających badane działanie w całej klasie leków do poszczególnych preparatów budzi znaczne wątpliwości. Dotyczy to szczególnie preparatów nieoceniających w takich badaniach.
- PRAC uznał także, że dotychczasowe badania mają różne ograniczenia metodologiczne oraz że na podstawie dostępnych danych ostatecznie nie można mówić o jasnych i spójnych

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

dowodach potwierdzających istnienie różnic ryzyka względnego między różnymi klasami preparatów FVIII. W szczególności wyniki badania SIPPET oraz badań klinicznych pojedynczych preparatów i badań obserwacyjnych wymienionych w odpowiedziach przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne nie wystarczają do potwierdzenia istnienia spójnych oraz klinicznie i statystycznie znaczących różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klas rFVIII i pdFVIII. Biorąc pod uwagę różnorodność preparatów FVIII, powyższe nie wyklucza stwierdzenia zwiększonego ryzyka pojawiania się inhibitorów w trwających lub przyszłych badaniach poszczególnych preparatów u osób wcześniej nieleczonych.

- PRAC stwierdził, że potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatów FVIII wskazanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Na podstawie dostępnych danych PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie aktualizacji w tekstach ChPL preparatów FVIII: W punkcie 4.4 należy umieścić ostrzeżenie dotyczące znaczenia klinicznego kontrolowania, czy u pacjentów nie pojawiają się inhibitory FVIII. W odniesieniu do punktów 4.8 i 5.1 PRAC stwierdził, że charakterystyki kilkunastu preparatów FVIII zawierają odniesienia do danych z badań, które nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas stosowania konkretnego preparatu. W informacjach o preparatach FVIII nie należy uwzględniać wyników badań klinicznych o niewystarczającej wiarygodności (np. obciążonych ograniczeniami metodologicznymi). PRAC zalecił wprowadzenie odpowiednich zmian w informacjach o produktach. Ponadto, ponieważ z dostępnych danych wynika, że ryzyko pojawienia się inhibitorów istnieje w przypadku stosowania wszystkich preparatów ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, a częstość występowania inhibitorów FVIII mieści się w zakresie „bardzo często” u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami FVIII i „niezbyt często” u pacjentów leczonych wcześniej takimi preparatami, PRAC zalecił uwzględnienie tych zakresów częstości w informacjach o produktach, o ile z danych uzyskanych dla konkretnego produktu nie wynika inaczej.

Z tego względu PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających ludzki rekombinowany i osoczo pochodny czynnik krzepnięcia VIII pozostaje korzystny, i zalecił wprowadzenie zmian do warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Opinia CHMP

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.