

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KOGENATE Bayer 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 250/500/1000/2000/3000 UI factor VIII uman de coagulare (INN: octocog alfa).

Factorul VIII uman de coagulare este produs prin tehnologie ADN recombinant (rDNA) din celule renale de pui de hamster conținând gena factorului VIII uman.

Un ml de KOGENATE Bayer 250 UI conține aproximativ 100 UI (250 UI / 2,5 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire.

Un ml de KOGENATE Bayer 500 UI conține aproximativ 200 UI (500 UI / 2,5 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire.

Un ml de KOGENATE Bayer 1000 UI conține aproximativ 400 UI (1000 UI / 2,5 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire.

Un ml de KOGENATE Bayer 2000 UI conține aproximativ 400 UI (2000 UI / 5 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire.

Un ml de KOGENATE Bayer 3000 UI conține aproximativ 600 UI (3000 UI / 5 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire.

Potența (UI) este determinată utilizând un test de coagulare monofazic conform standardului Mega al FDA, care la rândul lui a fost calibrat conform standardului OMS în Unități Internaționale (UI). Activitatea specifică a KOGENATE Bayer este egală cu aproximativ 4000 UI/mg proteină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (Sistem Bio-Set).

Pulbere: pulbere sau o masă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie.

Solvent: apă pentru preparate injectabile, o soluție clară și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor în cazul pacienților cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). Acest preparat nu conține factor von Willebrand și de aceea nu este indicat în boala von Willebrand.

Acest medicament este indicat pentru adulți, adolescenți și copii de toate vârstele.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

Doze

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în Unități Internaționale (UI), în conformitate cu standardul actual al OMS pentru medicamentele pe bază de factor VIII. Activitatea factorului VIII plasmatic se exprimă fie în procente (raportată la plasma umană normală) sau în Unități Internaționale (raportată la Standardul Internațional pentru factorul VIII plasmatic).

O Unitate Internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentă cu acea cantitate de factor VIII care se găsește într-un ml de plasmă umană normală.

Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe descoperirea empirică a faptului că 1 Unitate Internațională (UI) de factor VIII per kg de masă corporală crește activitatea factorului VIII plasmatic cu 1,5% până la 2,5% din activitatea normală. Doza necesară se determină pe baza următoarelor formule:

I. UI necesare = greutatea (kg) × creșterea dorită a factorului VIII (% din normal) × 0,5

II. Creșterea anticipată a factorului VIII (% din normal) =
$$\frac{2 \times \text{UI administrate}}{\text{greutatea (kg)}}$$

Doza, frecvența și durata terapiei de substituție trebuie individualizată în funcție de necesitățile pacientului (greutate, severitatea afectării funcției hemostatice, locul și gradul hemoragiei, prezența inhibitorilor și nivelul dorit al factorului VIII).

Următorul tabel furnizează repere privind nivelurile sanguine minime ale factorului VIII. În cazul evenimentelor hemoragice enumerate, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat (în % din normal) în perioada corespunzătoare:

Tabel 1: Ghid pentru dozare în episoadele de hemoragie sau în intervenții chirurgicale

Gradul hemoragiei/ Tipul procedurii chirurgicale	Nivelul necesar al factorului VIII (%) (UI/dl)	Frecvența dozelor (ore)/ Durata tratamentului (zile)
Hemoragie Hemartroză incipientă, hemoragie musculară sau hemoragie bucală	20 - 40	Se repetă la fiecare 12 - 24 de ore. Cel puțin 1 zi, până la rezoluția episodului hemoragic indicat prin ameliorarea durerii sau până la producerea vindecării.
Hemartroză și hemoragie musculară extinsă sau hematom	30 - 60	Se repetă perfuzia la fiecare 12-24 de ore timp de cel puțin 3 - 4 zile, până la rezoluția durerii și invalidității.
Hemoragii potențial letale (precum hemoragia intracraniană, hemoragia faringiană, hemoragia abdominală severă)	60 - 100	Se repetă perfuzia la fiecare 8 - 24 de ore, până la eliminarea pericolului.
Proceduri chirurgicale <i>Minore</i> inclusiv extracția dentară	30 - 60	La fiecare 24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la vindecare.
<i>Majore</i>	80 - 100 (preoperator și postoperator)	a) Prin injecție intravenoasă în bolus Se repetă injecția intravenoasă în bolus la fiecare 8 - 24 de ore, până la vindecarea satisfăcătoare a leziunii, apoi se continuă terapia timp de cel puțin încă 7 zile, pentru menținerea activității factorului VIII între 30% și 60% (UI/dl). b) În perfuzie continuă Se crește preoperator activitatea factorului VIII cu o injecție intravenoasă inițială în bolus, apoi se continuă imediat cu perfuzie continuă (în UI/kg și oră), ajustată în funcție de clearance-ul zilnic al pacientului și de nivelurile dorite ale factorului VIII, timp de cel puțin 7 zile.

Doza care trebuie administrată și frecvența administrării vor fi întotdeauna adaptate conform eficacității clinice în cazurile individuale. În anumite circumstanțe, pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate, în special în cazul dozei inițiale.

Pe parcursul desfășurării tratamentului, se recomandă determinarea corespunzătoare a nivelurilor factorului VIII, în funcție de care se stabilește doza care trebuie administrată și frecvența perfuziilor. În special în cazul intervențiilor chirurgicale majore, monitorizarea atentă a terapiei de substituție prin intermediul testelor de coagulare (activitatea factorului VIII plasmatic) este indispensabilă. Răspunsul la factorul VIII poate varia de la pacient la pacient, dovedind timpi de înjumătățire plasmatică și de recuperare diferiți.

Perfuzie continuă

Pentru calcularea ritmului inițial de perfuzare, se poate obține valoarea clearance-ului prin metoda calculării curbei de descreștere înaintea intervenției sau pornind de la valoarea medie pentru populație (3,0-3,5 ml/oră și kg), ce va fi ajustată corespunzător.

Ritmul de perfuzare (în UI/kg și oră) = clearance (în ml/oră și kg) × nivelul dorit al factorului VIII (în UI/ml).

Pentru perfuzia continuă, stabilitatea clinică și in vitro a fost demonstrată utilizând pompe portabile cu rezervor din PVC. KOGENATE Bayer conține o cantitate redusă de polisorbitat 80 ca excipient, cunoscut pentru creșterea ratei de eliberare a di-(2-etilhexil)ftalatului (DEHP) din clorura de polivinil (PVC). Acest fapt va fi luat în considerare la administrarea în perfuzie continuă.

Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A severă, se vor administra doze uzuale de 20 până la 40 UI de KOGENATE Bayer per kg la intervale de 2-3 zile. În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea KOGENATE Bayer la copii de toate vârstele au fost stabilite. Datele au fost obținute din studii clinice la 61 de copii cu vârsta sub 6 ani și studii neintervenționale la copii și adolescenți de toate vârstele.

Pacienții cu inhibitori prezenți

Pacienții trebuie monitorizați pentru determinarea dezvoltării de inhibitori de factor VIII. Dacă activitatea factorului VIII plasmatic nu atinge nivelurile anticipate, sau dacă hemoragia nu este controlată cu dozajul corect, trebuie efectuat un test pentru determinarea prezenței inhibitorilor de factor VIII. Dacă nivelul de inhibitori nu depășește 10 Unități Bethesda (UB) per ml, administrarea suplimentară de factor de coagulare VIII recombinant poate neutraliza inhibitorul și permite continuarea terapiei cu KOGENATE Bayer eficace din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, dozajul necesar în prezența unui inhibitor variază și trebuie ajustat în funcție de răspunsul clinic și de monitorizarea activității factorului VIII plasmatic. La pacienții la care titrul de inhibitori depășește 10 UB sau cu răspuns anamnestic intens, se va lua în considerare utilizarea concentratului de complex protrombinic activat (CCP) sau a preparatelor de factor VII activat recombinant (FVIIar). Aceste terapii trebuie dirijate de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

KOGENATE Bayer trebuie injectat intravenos pe o durată de 2 până la 5 minute. Ritmul de administrare va fi determinat de nivelul de confort al pacientului (ritmul maxim de injecție: 2 ml/min).

Perfuzie continuă

KOGENATE Bayer poate fi administrat în perfuzie continuă. Ritmul de perfuzare se va calcula pe baza clearance-ului și a nivelului dorit al FVIII.

De exemplu: pentru un pacient cu greutatea de 75 kg și având un clearance de 3 ml/oră și kg, ritmul inițial de perfuzare pentru atingerea unui nivel al FVIII de 100% va fi de 3 UI/oră și kg. Pentru calcularea în ml/oră, se va multiplica ritmul de perfuzare în UI/oră și kg cu kg/concentrația soluției (UI/ml).

Tabel 2: Exemplu pentru calculul vitezei de perfuzare după injectarea inițială în bolus

	Nivelul plasmatic dorit al FVIII	Ritmul de perfuzare UI/oră și kg	Ritmul de perfuzare pentru un pacient de 75 kg în ml/oră		
Clearance: 3 ml/oră și kg			Concentrațiile soluției de rFVIII 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,225	0,56
	60 % (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Este posibil ca ritmul de perfuzare necesar să fie mai mare în situații cu clearance accelerat în timpul unor hemoragii majore sau în cazul lezării tisulare extinse în timpul intervențiilor chirurgicale. După primele 24 de ore de perfuzie continuă, clearance-ul trebuie recalculat zilnic utilizând ecuația la starea echilibru cu valoarea măsurată a concentrației de FVIII și viteza de perfuzare astfel:

Clearance = viteza de perfuzare/concentrația actuală a FVIII

Pe parcursul perfuzării continue, pungile de perfuzare trebuie înlocuite la fiecare 24 de ore.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și prospectul pentru pacient.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate cunoscută la proteine de șoarece sau hamster.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic cu KOGENATE Bayer. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster și proteine umane, altele decât factorul VIII (vezi pct. 5.1).

Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului.

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele precoce ale reacțiilor hipersensibilitate, care includ urticarie, greață, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În cazul șocului anafilactic, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (UB) / ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere.

După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reapariție a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

Perfuzie continuă

În cadrul unui studiu clinic privind utilizarea perfuziei continue în procedurile chirurgicale, s-a utilizat heparină pentru prevenirea tromboflebitei la locul perfuzării, ca și în cazul oricărei perfuzii intravenoase pe termen lung.

Conținutul în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de sodiu, 1 mmol (23 mg) pentru fiecare flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Evenimente cardiovasculare

Pacienții hemofilici cu factori de risc sau boli cardiovasculare pot prezenta același risc de a dezvolta evenimente cardiovasculare ca și pacienții non-hemofilici atunci când coagularea a fost normalizată de tratamentul cu FVIII. Creșterea valorilor de FVIII după administrare, în special la pacienții cu factori de risc cardiovascular existenți, poate avea același risc de obstrucție vasculară sau de infarct miocardic ca și pentru pacienții non-hemofilici. Prin urmare, pacienții trebuie evaluați și monitorizați pentru factorii de risc cardiac.

Complicații legate de cateter

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecțiile locale, bacteriemia și tromboză la locul cateterului.

Înregistrare

Se recomandă ferm ca de fiecare dată când se administrează KOGENATE Bayer la un pacient, să se înregistreze denumirea și numărul de serie al medicamentului, pentru a se păstra legătura dintre pacient și seria medicamentului.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate sunt valabile atât la adulți, cât și la copii.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au raportat interacțiuni ale KOGENATE Bayer cu alte medicamente.

4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea

Nu au fost efectuate studii cu KOGENATE Bayer la animale, privitoare la funcția de reproducere.

Sarcina și alăptarea

Datorită incidenței rare a hemofiliei A la femei, nu sunt disponibile date privind utilizarea KOGENATE Bayer în timpul sarcinii și alăptării. Din acest motiv, KOGENATE Bayer va fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai când este strict necesar.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

KOGENATE Bayer nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

După administrarea de medicamente care conțin factor VIII recombinant, s-au observat reacții de hipersensibilitate sau reacții alergice [(care pot include angioedem, senzații de arsură și înțepătură la locul de injectare a perfuziei, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, letargie, greață, neliniște, tahicardie, constricție toracică, furnicături, vărsături, wheezing), care în unele cazuri pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc)]. În special, pot să apară frecvent reacții cutanate, în timp ce progresul către anafilaxie severă (inclusiv șoc), este considerat a fi rar.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu KOGENATE Bayer. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termeni preferați).

Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente: ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 3: Frecvența reacțiilor adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare / Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Inhibare a factorului VIII (PNA)*		Inhibare a factorului VIII (PTA)*		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacție locală la locul injectării		Reacție febrilă legată de perfuzie (pirexie)	
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilitate la nivel cutanat (prurit, urticarie și erupție cutanată tranzitorie)		Reacții sistemice de hipersensibilitate (incluzând reacție anafilactică, greață, creșterea sau scăderea tensiunii arteriale, amețeață)	
Tulburări ale sistemului nervos					Disgeuzie

* Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior.

Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii să fie aceleași ca și în cazul tuturor grupelor de pacienți, cu excepția formării inhibitorilor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul de coagulare VIII recombinant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factor de coagulare VIII, codul ATC: B02BD02.

Mecanism de acțiune

Complexul factor VIII/factor von Willebrand (vWF) constă din două molecule (factor VIII și vWF) cu funcții fiziologice diferite. Perfuzat la un pacient hemofilic, factorul VIII se leagă de factorul vWF din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat catalizează conversia protrombinei în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag. Hemofilia A este o afecțiune ereditară a coagulării sanguine cu transmitere pe cromozomii sexuali, datorată nivelurilor scăzute de factor VIII:C și care determină hemoragiile profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie spontane, fie ca rezultat al unui traumatism produs accidental sau prin intervenție chirurgicală. În urma tratamentului de substituție, valorile plasmatică ale factorului VIII cresc, ducând la o corectare temporară a deficitului de factor VIII precum și a tendinței de apariție a episoadelor hemoragice.

Efecte farmacodinamice

Determinarea timpului parțial de tromboplastină activată (TPTA) este o metodă convențională de testare *in vitro* a activității biologice a factorului VIII. TPTA este prelungit la toți hemofiliicii. Gradul și durata de normalizare a TPTA observată după administrarea KOGENATE Bayer sunt similare celor obținute cu factorul VIII derivat din plasmă.

Perfuzie continuă

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți adulți cu hemofilia A care au suferit o intervenție chirurgicală majoră, s-a demonstrat că KOGENATE Bayer poate fi utilizat în perfuzie continuă în intervențiile chirurgicale (pre-, intra- și postoperator). În acest studiu s-a utilizat heparină pentru prevenirea tromboflebitei la locul perfuzării, similar oricărei alte perfuzii intravenoase pe termen lung.

Hipersensibilitate

În timpul studiilor, niciun pacient nu a dezvoltat titruri de anticorpi relevante din punct de vedere clinic la urmele de proteină de șoarece și hamster prezente în preparat. Cu toate acestea, există posibilitatea ca unii pacienți predispuși să manifeste reacții alergice la constituenți, de exemplu la urmele de proteină de șoarece și hamster prezente în preparat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Inducția toleranței imune (ITI)

Datele privind inducția toleranței imune au fost colectate de la pacienți cu hemofilia A care au dezvoltat inhibitori ai FVIII. S-a efectuat o analiză retrospectivă la 40 de pacienți și 39 de pacienți au fost incluși într-un studiu clinic prospectiv, inițiat de către investigator. Datele arată că KOGENATE Bayer a fost utilizat pentru inducerea toleranței imune. La pacienții la care s-a obținut toleranța imună, hemoragiile au putut fi prevenite sau controlate din nou cu KOGENATE Bayer, iar pacienții au putut continua cu tratamentul profilactic ca terapie de întreținere.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Analiza tuturor recuperărilor *in vivo* raportate la pacienții tratați anterior a demonstrat o creștere medie a activității factorului VIII de 2% per UI/kg pentru KOGENATE Bayer. Acest rezultat este similar valorilor raportate pentru factorul VIII derivat din plasma umană.

Distribuție și eliminare

După administrarea KOGENATE Bayer, activitatea maximă a factorului VIII a scăzut conform unui model de descreștere exponențial bifazic, având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de aproximativ 15 ore. Acesta este similar celui al factorului VIII derivat plasmatic, care are un

timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de aproximativ 13 ore. Alți parametri farmacocinetici pentru KOGENATE Bayer la administrarea intravenoasă în bolus sunt: timpul mediu de persistență [TMP (0-48)] de aproximativ 22 de ore și clearance-ul de aproximativ 160 ml/oră. Valoarea medie a clearance-ului inițial la 14 pacienți adulți supuși unor intervenții chirurgicale majore la care s-a administrat KOGENATE Bayer în perfuzie continuă, este de 188 ml/oră, corespunzător cu 3,0 ml/oră și kg (în intervalul 1,6-4,6 ml/oră și kg).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nici chiar pentru dozele de câteva ori mai mari decât doza clinică recomandată (corelată cu greutatea), datele preclinice nu au evidențiat efecte toxice acute sau subacute ale KOGENATE Bayer la animalele de laborator (șoarece, șobolan, iepure și câine).

Nu s-au efectuat studii specifice pentru administrarea repetată a octocog alfa, precum toxicitatea asupra funcției de reproducere, toxicitatea cronică și carcinogenitatea, din cauza răspunsului imunitar heterolog la proteine, la toate speciile de mamifere.

Nu s-au efectuat studii ale potențialului mutagen al KOGENATE Bayer, deoarece nu a putut fi detectat un potențial mutagen *in vitro* sau *in vivo* pentru produsul predecesor KOGENATE Bayer.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Glicocol
Clorură de sodiu
Clorură de calciu
Histidină
Polisorbat 80
Sucroză

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționați la pct. 6.6.

Trebuie utilizate numai componentele pentru reconstituire și injectare furnizate (flacon cu pulbere cu sistem Bio-Set, seringă preumplută cu solvent și set pentru puncție venoasă), deoarece adsorbția factorului de coagulare VIII uman recombinant pe suprafețele interne ale unor echipamente de perfuzare poate avea drept consecință eșecul tratamentului.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată însă, în cadrul studiilor *in vitro*, pentru 24 ore la 30° C în pungi din PVC pentru perfuzare continuă. După reconstituire, în cadrul studiilor *in vitro*, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 3 ore.

A nu se refrigera după reconstituire.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se ține flaconul și seringă preumplută în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pe parcursul perioadei totale de valabilitate de 30 luni, medicamentul poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de 12 luni. În acest caz, medicamentul expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamentul special pentru utilizare, administrare sau implantare

Fiecare ambalaj de KOGENATE Bayer conține:

- un flacon și un sistem Bio-Set, conținând pulbere (flacon 10 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop din cauciuc halogen-butilic fără latex, de culoare gri, și un sistem de transfer cu capac protector [Bio-Set])
- o seringă preumplută cu 2,5 ml (pentru 250 UI, 500 UI și 1000 UI) sau 5 ml (pentru 2000 UI și 3000 UI) solvent (cilindru din sticlă transparentă tip 1 cu dopuri de cauciuc brombutilic fără latex, de culoare gri)
- tijă piston de seringă
- un set pentru puncție venoasă
- două tampoane îmbibate cu alcool medicinal, de utilizare unică
- două tampoane uscate
- doi plasturi

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiunile detaliate pentru pregătirea și administrarea medicamentului se găsesc în prospectul furnizat cu KOGENATE Bayer.

Medicamentul reconstituit este o soluție clară și incoloră.

Pulberea KOGENATE Bayer trebuie reconstituită numai cu solventul furnizat 2,5 ml (pentru 250 UI, 500 UI și 1000 UI) sau 5 ml (pentru 2000 UI și 3000 UI) apă pentru preparate injectabile) în seringă preumplută și sistemul de transfer inclus (Bio-Set). Pentru perfuzie, medicamentul trebuie pregătit în condiții aseptice. În cazul în care vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă.

Rotiți flaconul ușor, până la dizolvarea completă a pulberii. După reconstituire, soluția este limpede. Înainte de utilizare, medicamentele ce sunt administrate parenteral trebuie examinate vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau modificări de culoare. Nu utilizați KOGENATE Bayer dacă observați particule vizibile sau dacă soluția este tulbură.

După reconstituire, soluția va fi aspirată înapoi în seringă. KOGENATE Bayer trebuie reconstituit și administrat utilizând componentele disponibile în fiecare ambalaj.

Medicamentul reconstituit trebuie filtrat înainte de administrare, pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. Filtrarea se poate realiza urmând pașii referitori la reconstituire și/sau

administrare detaliați în prospectul disponibil pentru KOGENATE Bayer. Este important să utilizați setul pentru puncție venoasă disponibil pentru administrare împreună cu medicamentul, deoarece acesta conține și un filtru de linie.

În cazurile în care nu se poate utiliza setul pentru puncție venoasă disponibil, (de exemplu la perfuzarea într-o linie centrală sau periferică), trebuie utilizat un filtru separat, compatibil cu KOGENATE Bayer. Astfel de filtre compatibile sunt cele tip adaptor Luer al carcasei poliacrilice cu element filtru integrat al ecranului poliamidic cu dimensiunea ochiurilor de 5 – 20 micrometri.

Setul pentru puncție venoasă disponibil împreună cu medicamentul nu trebuie utilizat pentru a aspira sânge, deoarece conține un filtru de linie. În cazul în care trebuie aspirat sânge înainte de administrarea unei perfuzii, utilizați un set de administrare fără filtru, apoi perfuzați KOGENATE Bayer printr-un filtru pentru injecție.

Dacă aveți întrebări despre KOGENATE Bayer și filtrele compatibile separate, contactați Bayer AG.

Pentru utilizare unică.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04 august 2000

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 august 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KOGENATE Bayer 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 500 IU pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 1000 IU pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 2000 IU pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 3000 IU pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 250/500/1000/2000/3000 UI factor VIII uman de coagulare (INN: octocog alfa).

Factorul VIII uman de coagulare este produs prin tehnologie ADN recombinant (rDNA) din celule renale de pui de hamster conținând gena factorului VIII uman.

- Un ml de KOGENATE Bayer 250 UI conține aproximativ 100 UI (250 UI / 2,5 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire cu apă pentru preparate injectabile.
- Un ml de KOGENATE Bayer 500 UI conține aproximativ 200 UI (500 UI / 2,5 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire cu apă pentru preparate injectabile.
- Un ml de KOGENATE Bayer 1000 UI conține aproximativ 400 UI (1000 UI / 2,5 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire cu apă pentru preparate injectabile.
- Un ml de KOGENATE Bayer 2000 UI conține aproximativ 400 UI (2000 UI / 5 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire cu apă pentru preparate injectabile.
- Un ml de KOGENATE Bayer 3000 UI conține aproximativ 600 UI (3000 UI / 5 ml) factor uman de coagulare (INN: octocog alfa) după reconstituire cu apă pentru preparate injectabile.

Potența (UI) este determinată utilizând un test de coagulare monofazic conform standardului Mega al FDA, care la rândul lui a fost calibrat conform standardului OMS în Unități Internaționale (UI). Activitatea specifică a KOGENATE Bayer este egală cu aproximativ 4000 UI/mg proteină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (adaptor de flacon).

Pulbere: pulbere sau o masă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie.

Solvent: apă pentru preparate injectabile, o soluție clară și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor în cazul pacienților cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). Acest preparat nu conține factor von Willebrand și de aceea nu este indicat în boala von Willebrand.

Acest medicament este indicat pentru adulți, adolescenți și copii de toate vârstele.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

Doze

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în Unități Internaționale (UI), în conformitate cu standardul actual al OMS pentru medicamentele pe bază de factor VIII. Activitatea factorului VIII plasmatic se exprimă fie în procente (raportată la plasma umană normală), fie în Unități Internaționale (raportată la Standardul Internațional pentru factorul VIII plasmatic).

O Unitate Internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentă cu acea cantitate de factor VIII care se găsește într-un ml de plasmă umană normală.

Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe descoperirea empirică a faptului că 1 Unitate Internațională (UI) de factor VIII per kg crește activitatea factorului VIII plasmatic cu 1,5% până la 2,5% din activitatea normală. Doza necesară se determină pe baza următoarelor formule:

I. UI necesare = greutatea (kg) × creșterea dorită a factorului VIII (% din normal) × 0,5

II. Creșterea anticipată a factorului VIII (% din normal) =
$$\frac{2 \times \text{UI administrate}}{\text{greutatea (kg)}}$$

Doza, frecvența și durata terapiei de substituție trebuie individualizată în funcție de necesitățile pacientului (greutate, severitatea afectării funcției hemostatice, locul și gradul hemoragiei, prezența inhibitorilor și nivelul dorit al factorului VIII).

Următorul tabel furnizează repere privind nivelurile sanguine minime ale factorului VIII. În cazul evenimentelor hemoragice enumerate, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat (în % din normal) în perioada corespunzătoare:

Tabel 1: Ghid pentru dozare în episoadele de hemoragie sau în intervenții chirurgicale

Gradul hemoragiei/ Tipul procedurii chirurgicale	Nivelul necesar al factorului VIII (%) (UI/dl)	Frecvența dozelor (ore)/ Durata tratamentului (zile)
Hemoragie Hemartroză incipientă, hemoragie musculară sau hemoragie bucală	20 - 40	Se repetă la fiecare 12 - 24 de ore. Cel puțin 1 zi, până la rezoluția episodului hemoragic indicat prin ameliorarea durerii sau până la producerea vindecării.
Hemartroză și hemoragie musculară extinsă sau hematom	30 - 60	Se repetă perfuzia la fiecare 12 - 24 de ore timp de cel puțin 3 - 4 zile, până la rezoluția durerii și invalidității.
Hemoragii potențial letale (precum hemoragia intracraniană, hemoragia faringiană, hemoragia abdominală severă)	60 - 100	Se repetă perfuzia la fiecare 8 - 24 de ore, până la pînă la eliminarea pericolului.
Proceduri chirurgicale <i>Minore</i> inclusiv extracția dentară	30 - 60	La fiecare 24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la vindecare.
<i>Majore</i>	80 - 100 (preoperator și postoperator)	a) Prin injecție intravenoasă în bolus Se repetă injecția intravenoasă în bolus la fiecare 8 - 24 de ore, până la vindecarea satisfăcătoare a leziunii, apoi se continuă terapia timp de cel puțin încă 7 zile, pentru menținerea activității factorului VIII între 30% și 60% (UI/dl). b) În perfuzie continuă Se crește preoperator activitatea factorului VIII cu o injecție intravenoasă inițială în bolus, apoi se continuă imediat cu perfuzie continuă (în UI/kg și oră), ajustată în funcție de clearance-ul zilnic al pacientului și de nivelurile dorite ale factorului VIII, timp de cel puțin 7 zile.

Doza care trebuie administrată și frecvența administrării vor fi întotdeauna adaptate conform eficacității clinice în cazurile individuale. În anumite circumstanțe, pot fi necesare doze mai mari decât cele calculate, în special în cazul dozei inițiale.

Pe parcursul desfășurării tratamentului, se recomandă determinarea corespunzătoare a nivelurilor factorului VIII, în funcție de care se stabilește doza care trebuie administrată și frecvența perfuziilor. În special în cazul intervențiilor chirurgicale majore, monitorizarea atentă a terapiei de substituție prin intermediul testelor de coagulare (activitatea factorului VIII plasmatic) este indispensabilă. Răspunsul la factorul VIII poate varia de la pacient la pacient, dovedind timpi de înjumătățire plasmatică și de recuperare diferiți.

Perfuzie continuă

Pentru calcularea ritmului inițial de perfuzare, se poate obține valoarea clearance-ului prin metoda calculării curbei de descreștere înaintea intervenției sau pornind de la valoarea medie pentru populație (3,0-3,5 ml/oră și kg), ce va fi ajustată corespunzător.

Ritmul de perfuzare (în UI/kg și oră) = clearance (în ml/oră și kg) × nivelul dorit al factorului VIII (în UI/ml).

Pentru perfuzia continuă, stabilitatea clinică și in vitro a fost demonstrată utilizând pompe portabile cu rezervor din PVC. KOGENATE Bayer conține o cantitate redusă de polisorbate 80 ca excipient, cunoscut pentru creșterea ratei de eliberare a di-(2-etilhexil)ftalatului (DEHP) din clorura de polivinil (PVC). Acest fapt va fi luat în considerare la administrarea în perfuzie continuă.

Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A severă, se vor administra doze uzuale de 20 până la 40 UI de KOGENATE Bayer per kg la intervale de 2-3 zile. În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea KOGENATE Bayer la copii de toate vârstele au fost stabilite. Datele au fost obținute din studii clinice la 61 de copii cu vârsta sub 6 ani și studii neintervenționale la copii și adolescenți de toate vârstele.

Pacienții cu inhibitori prezenți

Pacienții trebuie monitorizați pentru determinarea dezvoltării de inhibitori de factor VIII. Dacă activitatea factorului VIII plasmatic nu atinge nivelurile anticipate, sau dacă hemoragia nu este controlată cu dozajul corect, trebuie efectuat un test pentru determinarea prezenței inhibitorilor de factor VIII. Dacă nivelul de inhibitori nu depășește 10 Unități Bethesda (UB) per ml, administrarea suplimentară de factor de coagulare VIII recombinant poate neutraliza inhibitorul și permite continuarea terapiei cu KOGENATE Bayer eficace din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, dozajul necesar în prezența unui inhibitor variază și trebuie ajustat în funcție de răspunsul clinic și de monitorizarea activității factorului VIII plasmatic. La pacienții la care titrul de inhibitori depășește 10 UB sau cu răspuns anamnestic intens, se va lua în considerare utilizarea concentratului de complex protrombinic activat (CCP) sau a preparatelor de factor VII activat recombinant (FVIIar). Aceste terapii trebuie dirijate de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

KOGENATE Bayer trebuie injectat intravenos pe o durată de 2 până la 5 minute. Ritmul de administrare va fi determinat de nivelul de confort al pacientului (ritmul maxim de injectare: 2 ml/min).

Perfuzie continuă

KOGENATE Bayer poate fi administrat în perfuzie continuă. Ritmul de perfuzare se va calcula pe baza clearance-ului și a nivelului dorit al FVIII.

De exemplu: pentru un pacient cu greutatea de 75 kg și având un clearance de 3 ml/oră și kg, ritmul inițial de perfuzare pentru atingerea unui nivel al FVIII de 100% va fi de 3 UI/oră și kg. Pentru calcularea în ml/oră, se va multiplica ritmul de perfuzare în UI/oră și kg cu kg/concentrația soluției (UI/ml).

Tabel 2: Exemplu pentru calculul vitezei de perfuzare după injectarea inițială în bolus

	Nivelul plasmatic dorit al FVIII	Ritmul de perfuzare UI/oră si kg	Ritmul de perfuzare pentru un pacient de 75 kg în ml/oră		
Clearance: 3 ml/oră și kg			Concentrațiile soluției de rFVIII 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,225	0,56
	60 % (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Este posibil ca ritmul de perfuzare necesar să fie mai mare în situații cu clearance accelerat în timpul unor hemoragii majore sau în cazul lezării tisulare extinse în timpul intervențiilor chirurgicale. După primele 24 de ore de perfuzie continuă, clearance-ul trebuie recalculat zilnic utilizând ecuația la starea echilibru cu valoarea măsurată a concentrației de FVIII și viteza de perfuzare astfel:

Clearance = viteza de perfuzare/concentrația actuală a FVIII

Pe parcursul perfuzării continue, pungile de perfuzare trebuie înlocuite la fiecare 24 de ore.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și prospectul pentru pacient.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate cunoscută la proteine de șoarece sau hamster.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic cu KOGENATE Bayer. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster și proteine umane altele decât factorul VIII (vezi pct. 5.1).

Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului.

Pacienții trebuie informați cu privire la semnele precoce ale reacțiilor hipersensibilitate, care includ urticarie, greață, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În cazul șocului anafilactic, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru șoc.

Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (UB) / ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Rar, inhibitorii se pot dezvolta după primele 100 de zile de expunere.

După trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, la pacienții care au urmat anterior un astfel de tratament timp de peste 100 de zile și care au dezvoltat în antecedente inhibitori față de factorul VIII, au fost observate cazuri de reparație a inhibitorilor (titruri scăzute). De aceea, după trecerea de la un medicament care conține factorul VIII recombinant la altul, se recomandă monitorizarea cu atenție a tuturor pacienților, pentru a depista dezvoltarea inhibitorilor.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori.. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

Perfuzie continuă

În cadrul unui studiu clinic privind utilizarea perfuziei continue în procedurile chirurgicale, s-a utilizat heparină pentru prevenirea tromboflebitei la locul perfuzării, ca și în cazul oricărei perfuzii intravenoase pe termen lung.

Conținutul în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de sodiu, 1 mmol (23 mg) pentru fiecare flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Evenimente cardiovasculare

Pacienții hemofilici cu factori de risc sau boli cardiovasculare pot prezenta același risc de a dezvolta evenimente cardiovasculare ca și pacienții non-hemofilici atunci când coagularea a fost normalizată de tratamentul cu FVIII. Creșterea valorilor de FVIII după administrare, în special la pacienții cu factori de risc cardiovascular existenți, poate avea același risc de obstrucție vasculară sau de infarct miocardic ca și pentru pacienții non-hemofilici. Prin urmare, pacienții trebuie evaluați și monitorizați pentru factorii de risc cardiac.

Complicații legate de cateter

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecțiile locale, bacteriemia și tromboză la locul cateterului.

Înregistrare

Se recomandă ferm ca de fiecare dată când se administrează KOGENATE Bayer la un pacient, să se înregistreze denumirea și numărul de serie al medicamentului, pentru a se păstra legătura dintre pacient și seria medicamentului.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate sunt valabile atât la adulți, cât și la copii.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au raportat interacțiuni ale KOGENATE Bayer cu alte medicamente.

4.6 Fertilitate, sarcina și alăptarea

Nu au fost efectuate studii cu KOGENATE Bayer la animale, privitoare la funcția de reproducere.

Sarcina și alăptarea

Datorită incidenței rare a hemofiliei A la femei, nu sunt disponibile date privind utilizarea KOGENATE Bayer în timpul sarcinii și alăptării. Din acest motiv, KOGENATE Bayer va fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai când este strict necesar.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

KOGENATE Bayer nu are nici o influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La administrarea de medicamente care conțin factor VIII recombinant s-au observat reacții de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzații de arsură și înțepătură la locul de administrare a perfuziei, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, letargie, greață, neliniște, tahicardie, constricție toracică, furnicături, vărsături, wheezing), care în unele cazuri pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc). În special, pot să apară frecvent reacții cutanate, în timp ce un progres către anafilaxie severă (inclusiv șoc), este considerat a fi rar.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu KOGENATE Bayer. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termeni preferați).

Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente: ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 3: Frecvența reacțiilor adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare / Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Inhibare a factorului VIII (PNA)*		Inhibare a factorului VIII (PTA)*		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Reacție locală la locul injectării		Reacție febrilă legată de perfuzie (pirexie)	
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilitate la nivel cutanat (prurit, urticarie și erupție cutanată)		Reacții sistemice de hipersensibilitate (incluzând reacție anafilactică, greață, creșterea sau scăderea tensiunii arteriale, amețeață)	
Tulburări ale sistemului nervos					Disgeuzie

* Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior.

Copii și adolescenți

Este de așteptat ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii să fie aceleași ca și în cazul tuturor grupelor de pacienți, cu excepția formării inhibitorilor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul de coagulare VIII recombinant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factor de coagulare VIII, codul ATC: B02BD02.

Mecanism de acțiune

Complexul factor VIII/factor von Willebrand (vWF) constă din două molecule (factor VIII și vWF) cu funcții fiziologice diferite. Perfuzat la un pacient hemofilic, factorul VIII se leagă de factorul vWF din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat catalizează conversia protrombinei în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag. Hemofilia A este o afecțiune ereditară a coagulării sanguine cu transmitere pe cromozomii sexuali, datorată nivelurilor scăzute de factor VIII:C și care determină hemoragiile profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie spontane, fie ca rezultat al unui traumatism produs accidental sau prin intervenție chirurgicală. În urma tratamentului de substituție, valorile plasmatiche ale factorului VIII cresc, ducând la o corectare temporară a deficitului de factor VIII precum și a tendinței de apariție a episoadelor hemoragice.

Efecte farmacodinamice

Determinarea timpului parțial de tromboplastină activată (TPTA) este o metodă convențională de testare *in vitro* a activității biologice a factorului VIII. TPTA este prelungit la toți hemofiliicii. Gradul și durata de normalizare a TPTA observată după administrarea KOGENATE Bayer sunt similare celor obținute cu factorul VIII derivat din plasmă.

Perfuzie continuă

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți adulți cu hemofilia A care au suferit o intervenție chirurgicală majoră, s-a demonstrat că KOGENATE Bayer poate fi utilizat în perfuzie continuă în intervențiile chirurgicale (pre-, intra- și postoperator). În acest studiu s-a utilizat heparină pentru prevenirea tromboflebitei la locul perfuzării, similar oricărei alte perfuzii intravenoase pe termen lung.

Hipersensibilitate

În timpul studiilor, niciun pacient nu a dezvoltat titruri de anticorpi relevante din punct de vedere clinic la urmele de proteină de șoarece și hamster prezente în preparat. Cu toate acestea, există posibilitatea ca unii pacienți predispuși să manifeste reacții alergice la constituenți, de exemplu la urmele de proteină de șoarece și hamster prezente în preparat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Inducția toleranței imune (ITI)

Datele privind inducția toleranței imune au fost colectate de la pacienți cu hemofilia A care au dezvoltat inhibitori ai FVIII. S-a efectuat o analiză retrospectivă la 40 de pacienți și 39 de pacienți au fost incluși într-un studiu clinic prospectiv, inițiat de către investigator. Datele arată că KOGENATE Bayer a fost utilizat pentru inducerea toleranței imune. La pacienții la care s-a obținut toleranța imună, hemoragiile au putut fi prevenite sau controlate din nou cu KOGENATE Bayer, iar pacienții au putut continua cu tratamentul profilactic ca terapie de întreținere.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Analiza tuturor recuperărilor *in vivo* raportate la pacienții tratați anterior a demonstrat o creștere medie a activității factorului VIII de 2% per UI/kg pentru KOGENATE Bayer. Acest rezultat este similar valorilor raportate pentru factorul VIII derivat din plasma umană.

Distribuție și eliminare

După administrarea KOGENATE Bayer, activitatea maximă a factorului VIII a scăzut conform unui model de descreștere exponențial bifazic, având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de aproximativ 15 ore. Acesta este similar celui al factorului VIII derivat din plasmă, care are

un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu de aproximativ 13 ore. Alți parametri farmacocinetici pentru KOGENATE Bayer la administrarea intravenoasă în bolus sunt: timpul mediu de persistență [TMP (0-48)] de aproximativ 22 de ore și clearance-ul de aproximativ 160 ml/oră. Valoarea medie a clearance-ului inițial la 14 pacienți adulți supuși unor intervenții chirurgicale majore la care s-a administrat KOGENATE Bayer în perfuzie continuă, este de 188 ml/oră, corespunzător cu 3,0 ml/oră și kg (în intervalul 1,6-4,6 ml/oră și kg).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nici chiar pentru dozele de câteva ori mai mari decât doza clinică recomandată (corelată cu greutatea), datele preclinice nu au evidențiat efecte toxice acute sau subacute ale KOGENATE Bayer la animalele de laborator (șoarece, șobolan, iepure și câine).

Nu s-au efectuat studii specifice pentru administrarea repetată a octocog alfa, precum toxicitatea asupra funcției de reproducere, toxicitatea cronică și carcinogenitatea, din cauza răspunsului imunitar heterolog la proteine, la toate speciile de mamifere.

Nu s-au efectuat studii ale potențialului mutagen al KOGENATE Bayer, deoarece nu a putut fi detectat un potențial mutagen *in vitro* sau *in vivo* pentru produsul predecesor al KOGENATE Bayer.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Glicocol
Clorură de sodiu
Clorură de calciu
Histidină
Polisorbat 80
Sucroză

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționați la pct. 6.6. Trebuie utilizate numai componentele pentru reconstituire și injectare furnizate (flacon cu pulbere, seringă preumplută cu solvent, adaptor de flacon și set pentru puncție venoasă), deoarece adsorbția factorului de coagulare VIII uman recombinant pe suprafețele interne ale unor echipamente de perfuzare poate avea drept consecință eșecul tratamentului.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare în timpul utilizării și condițiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată însă, în cadrul studiilor *in vitro*, pentru 24 ore la 30°C în pungi din PVC pentru perfuzare continuă. După reconstituire, în cadrul studiilor *in vitro*, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 3 ore.

A nu se refrigera după reconstituire.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se ține flaconul și seringă preumplută în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Pe parcursul perioadei totale de valabilitate de 30 luni, medicamentul poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de 12 luni. În acest caz, medicamentul expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamentul special pentru utilizare, administrare sau implantare

Fiecare ambalaj de KOGENATE Bayer conține:

- un flacon cu pulbere (flacon a 10 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop din cauciuc halogenbutilic fără latex, de culoare gri, sigilat cu capac din aluminiu)
- o seringă preumplută cu 2,5 ml (pentru 250 UI, 500 UI și 1000 UI) sau 5 ml (pentru 2000 UI și 3000 UI) solvent (cilindru din sticlă transparentă tip 1 cu dopuri din cauciuc brombutilic fără latex, de culoare gri)
- tijă piston de seringă
- adaptor de flacon
- un set pentru puncție venoasă
- două tamponi îmbibate cu alcool medicinal, de utilizare unică
- două tamponi uscate
- doi plasturi

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiunile detaliate pentru pregătirea și administrarea medicamentului se găsesc în prospectul furnizat cu KOGENATE Bayer.

Medicamentul reconstituit este o soluție clară și incoloră.

Pulberea KOGENATE Bayer trebuie reconstituită numai cu solventul furnizat (2,5 ml (pentru 250 UI, 500 UI și 1000 UI) sau 5 ml (pentru 2000 UI și 3000 UI) apă pentru preparate injectabile) în seringă preumplută și utilizând adaptorul de flacon. Pentru perfuzie, medicamentul trebuie pregătit în condiții aseptice. În cazul în care vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă.

Rotiți flaconul ușor, până la dizolvarea completă a pulberii. După reconstituire, soluția este limpede. Înainte de utilizare, medicamentele care sunt administrate parenterale trebuie examinate vizual pentru a observa existența eventualelor particule sau modificări de culoare. Nu utilizați KOGENATE Bayer dacă observați particule vizibile sau dacă soluția este tulbură.

După reconstituire, soluția va fi aspirată înapoi în seringă. KOGENATE Bayer trebuie reconstituit și administrat utilizând componentele disponibile în fiecare ambalaj.

Medicamentul reconstituit trebuie filtrat înainte de administrare, pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. Filtrarea se realizează utilizând adaptorul de flacon.

Pentru utilizare unică.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări : 04 august 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 august 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) substanței biologice active

Bayer Corporation (posesorul licenței)
Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
SUA

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabili pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață transmite rapoarte periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament în conformitate cu cerințele prevăzute în lista cu datele de referință ale Uniunii (lista EURD), prevăzute la articolul 107c(7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web European pentru medicamente.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA
UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajază să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență, conform cu PMR prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE - PENTRU SISTEM BIO-SET

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KOGENATE Bayer 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

KOGENATE Bayer 250 UI conține (250 UI / 2,5 ml) = 100 UI octocog alfa pe ml după reconstituire.
KOGENATE Bayer 500 UI conține (500 UI / 2,5 ml) = 200 UI octocog alfa pe ml după reconstituire.
KOGENATE Bayer 1000 UI conține (1000 UI / 2,5 ml) = 400 UI octocog alfa pe ml după reconstituire.
KOGENATE Bayer 2000 UI conține (2000 UI / 5 ml) = 400 UI octocog alfa pe ml după reconstituire.
KOGENATE Bayer 3000 UI conține (3000 UI / 5 ml) = 600 UI octocog alfa pe ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, histidină, polisorbit 80, sucroză

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Bio-Set Sistem:

1 flacon cu sistem Bio-Set cu pulbere pentru soluție injectabilă.
1 seringă preumplută cu 2,5 ml sau 5 ml apă pentru preparate injectabile cu tijă piston separată.
1 set pentru puncție venoasă
2 tamponate îmbibate cu alcool medicinal pentru utilizare unică
2 tamponate uscate
2 plasturi

5. MODUL ȘICALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă, în doză unică.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei):

A nu se utiliza după această dată.

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie. După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. A nu se refrigera după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se ține flaconul și seringă preumplută în ambalajul original pentru fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

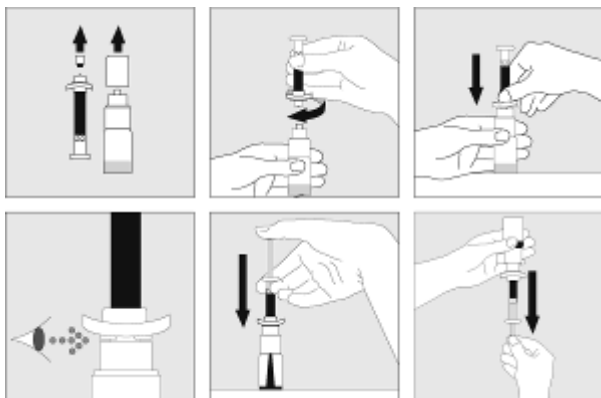
13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.



16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – PENTRU ADAPTOR DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

KOGENATE Bayer 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

KOGENATE Bayer 250 UI conține (250 UI / 2,5 ml) = 100 UI octocog alfa pe ml după reconstituire.
KOGENATE Bayer 500 UI conține (500 UI / 2,5 ml) = 200 UI octocog alfa pe ml după reconstituire.
KOGENATE Bayer 1000 UI conține (1000 UI / 2,5 ml) = 400 UI octocog alfa pe ml după reconstituire.
KOGENATE Bayer 2000 UI conține (2000 UI / 5 ml) = 400 UI octocog alfa pe ml după reconstituire.
KOGENATE Bayer 3000 UI conține (3000 UI / 5 ml) = 600 UI octocog alfa pe ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, histidină, polisorbit 80, sucroză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Adaptor de flacon:

1 flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă.
1 seringă preumplută cu 2,5 ml sau 5 ml apă pentru preparate injectabile cu tijă piston separată.
1 adaptor pentru flacon
1 set pentru puncție venoasă
2 tampoane îmbibate cu alcool medicinal, de utilizare unică
2 tampoane uscate
2 plasturi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă, în doză unică.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperatura camerei):

A nu se utiliza după această dată.

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie. După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. A nu se refrigera după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

A se ține flaconul și seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

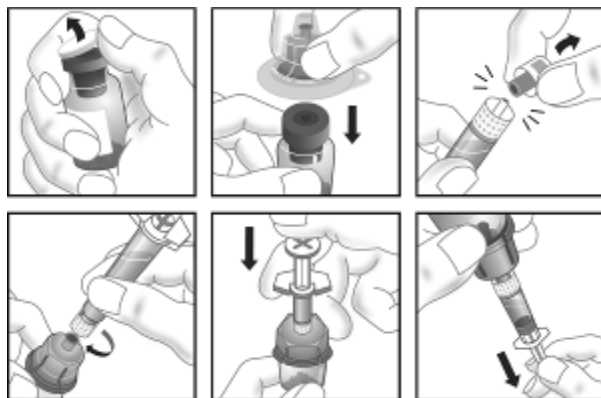
13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.



16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

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

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU PULBERE PENTRU SOLUȚIE INJECTABILĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

KOGENATE Bayer 250 UI pulbere pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 1000 UI pulbere pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 2000 UI pulbere pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 3000 UI pulbere pentru soluție injectabilă

Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

Administrare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 UI (octocog alfa) (100 UI/ml după reconstituire).
500 UI (octocog alfa) (200 UI/ml după reconstituire).
1000 UI (octocog alfa) (400 UI/ml după reconstituire).
2000 UI (octocog alfa) (400 UI/ml după reconstituire).
3000 UI (octocog alfa) (600 UI/ml după reconstituire).

6. ALTE INFORMAȚII

Bayer Logo

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU 2,5 ml sau 5 ml APĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 ml [pentru reconstituire concentrații de 250/500/1000 UI]

5 ml [pentru reconstituire concentrații de 2000/3000 UI]

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

KOGENATE Bayer 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este KOGENATE Bayer și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați KOGENATE Bayer
3. Cum să utilizați KOGENATE Bayer
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează KOGENATE Bayer
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este KOGENATE Bayer și pentru ce se utilizează

KOGENATE Bayer conține substanța activă factor VIII uman recombinant (octocog alfa).

KOGENATE Bayer este utilizat pentru tratamentul și prevenirea hemoragiilor la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

Acest preparat nu conține factor von Willebrand și de aceea nu trebuie utilizat în boala von Willebrand.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați KOGENATE Bayer

Nu utilizați KOGENATE Bayer

- dacă sunteți alergic la octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6 și finalul punctului 2)
- dacă sunteți alergic la proteine de hamster.

Dacă nu sunteți sigur de aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Aveți grijă deosebită când utilizați KOGENATE Bayer și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- manifestați constricție toracică, senzație de amețală, senzație de rău sau de leșin, sau dacă vă simțiți amețit când vă ridicați în picioare, este posibil să aveți o reacție alergică severă și bruscă (așa numita reacție anafilactică) la acest medicament. Dacă apar aceste manifestări, **opriți imediat administrarea medicamentului** și adresați-vă medicului.
- hemoragiile nu sunt controlate cu doza uzuală a acestui medicament. Formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate

medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu KOGENATE Bayer, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

- anterior ați dezvoltat inhibitori de factor VIII și treceți de la un medicament cu factor VIII la altul, puteți prezenta riscul de reparație a inhibitorilor.
- vi s-a spus că aveți o boală de inimă sau că prezentați risc de boală de inimă.
- aveți nevoie de un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC) pentru administrarea KOGENATE Bayer. Puteți avea riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecții locale, prezența bacteriilor în sânge (bacteriemie) și formarea unui cheag de sânge în vasul sanguin (tromboză) în care s-a introdus cateterul.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze teste pentru a se asigura că doza curentă a acestui medicament vă furnizează concentrații adecvate de factor VIII.

KOGENATE Bayer împreună cu alte medicamente

Nu se cunosc interacțiuni cu alte medicamente. Cu toate acestea, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate se aplică la pacienții de toate vârstele, adulți și copii.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea sau utilizarea KOGENATE Bayer în timpul sarcinii și alăptării. Din această cauză, dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

KOGENATE Bayer este puțin probabil să afecteze fertilitatea la bărbați și femei, deoarece substanța activă se găsește în mod natural în organism.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au observat efecte asupra abilității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

KOGENATE Bayer conține sodiu

Acest medicament conține sodiu, mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) sodiu pe flacon și prin urmare se consideră că practic „nu conține sodiu”.

Înregistrarea

Se recomandă ca de fiecare dată când utilizați KOGENATE Bayer, numele și seria medicamentului să fie înregistrate.

3. Cum să utilizați KOGENATE Bayer

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul hemoragiei

Medicul dumneavoastră va calcula doza acestui medicament și va stabili cât de frecvent trebuie să o administrați pentru a obține nivelul necesar al activității factorului VIII în sânge. Medicul dumneavoastră va ajusta doza acestui medicament și frecvența administrării conform nevoilor individuale ale dumneavoastră. Doza de KOGENATE Bayer pe care trebuie să o utilizați și cât de des trebuie administrat depinde de mulți factori, cum sunt:

- greutatea dumneavoastră
- severitatea hemofiliei
- localizarea și gradul hemoragiei
- nivelul inhibitorilor de factor VIII pe care este posibil să îi dezvoltați
- nivelul necesar al factorului VIII.

Prevenirea hemoragiei

Dacă utilizați KOGENATE Bayer pentru prevenirea hemoragiilor (profilactic), medicul dumneavoastră vă va calcula doza individuală necesară. Aceasta se va încadra în general în intervalul de 20-40 UI de octocog alfa per kg, administrată la intervale de 2 - 3 zile. Totuși, în unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

Teste de laborator

Se recomandă efectuarea testelor de laborator corespunzătoare, la intervale adecvate, pentru a determina dacă au fost atinse și menținute în plasmă nivelurile dorite de factor VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, trebuie monitorizată atent terapia de substituție prin intermediul testelor de coagulare.

Utilizarea la copii și adolescenți

KOGENATE Bayer poate fi utilizat la copii de toate vârstele.

Dacă hemoragia nu este controlată

Dacă activitatea factorului VIII în plasmă nu atinge nivelurile anticipate, sau dacă hemoragia nu este controlată cu un dozaj aparent corect, trebuie suspectată prezența inhibitorilor de factor VIII. Aceasta trebuie verificată de către un medic cu experiență.

Dacă aveți impresia că efectul acestui medicament este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră.

Pacienții cu anticorpi anti factor VIII

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că ați dezvoltat anticorpi împotriva factorului VIII, este posibil să aveți nevoie de o doză mai mare din acest medicament pentru a controla hemoragiile. Dacă această doză nu controlează hemoragiile, este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare utilizarea unui medicament suplimentar, concentrat de factor VIIa sau concentrat de complex protrombinic (activat).

Aceste tratamente trebuie prescrise de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie A.

Dacă doriți mai multe informații despre aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu creșteți doza de medicament pe care o utilizați pentru controlul hemoragiei fără a discuta înainte cu medicul dumneavoastră.

Durata tratamentului

Medicul dumneavoastră vă va spune cât de des și la ce intervale trebuie administrat acest medicament. În general, terapia de substituție cu KOGENATE Bayer se desfășoară pe durata întregii vieți.

Cum se administrează KOGENATE Bayer

Acest medicament este destinat administrării în venă între 2 și 5 minute în funcție de volumul total și de confortul dumneavoastră și trebuie utilizat în 3 ore după reconstituire.

Cum se prepară KOGENATE Bayer pentru administrare

Utilizați numai componentele (flacon cu pulbere cu capac Bio-Set, seringă preumplută cu solvent și set de venopuncție) furnizate în fiecare ambalaj al acestui medicament. În cazul în care aceste componente nu pot fi utilizate, adresați-vă medicului dumneavoastră. Dacă vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă.

Înainte de administrare, trebuie să filtrați medicamentul reconstituit pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. **Puteți filtra** urmând pașii referitori la reconstituire și/sau administrare descriși mai jos. Utilizați setul pentru venopuncție furnizat, deoarece acesta conține un filtru de linie. Dacă nu puteți utiliza setul pentru venopuncție furnizat, utilizați un filtru separat, așa cum doctorul sau asistenta medicală v-au instruit.

Nu utilizați setul pentru venopuncție furnizat pentru a aspira sânge, deoarece conține un filtru de linie. În cazul în care trebuie să aspirați sânge înainte de administrarea unei perfuzii, utilizați un set de administrare fără filtru, apoi perfuzați acest medicament printr-un filtru pentru injectare. Dacă aveți întrebări despre acest medicament și filtre compatibile separate, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Acest medicament **nu** trebuie amestecat cu alte soluții perfuzabile. Nu utilizați soluțiile care conțin particule vizibile sau care sunt tulburi. Urmați întocmai instrucțiunile medicului dumneavoastră și utilizați **instrucțiunile detaliate pentru reconstituire și administrare furnizate la sfârșitul acestui prospect.**

Dacă utilizați mai mult KOGENATE Bayer decât trebuie

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul VIII de coagulare recombinant.

Dacă ați luat mai mult KOGENATE Bayer decât trebuie, vă rugăm să-l anunțați pe medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați KOGENATE Bayer

- Utilizați imediat următoarea doză și continuați la intervale regulate, conform recomandării medicului dumneavoastră.
- **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă doriți să încetați să utilizați KOGENATE Bayer

Nu încetați să utilizați KOGENATE Bayer fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai **grave** reacții adverse sunt **reacțiile de hipersensibilitate** sau șocul anafilactic (reacție adversă rară).

Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, injectarea sau perfuzia va fi **oprită imediat**. **Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.**

În cazul copiilor care nu au fost tratați anterior cu medicamente care conțin Factor VIII, foarte frecvent se pot forma anticorpi inhibitori (vezi punctul 2) (la mai mult de 1 din 10 utilizatori); cu toate acestea, la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), riscul se întâlnește mai puțin frecvent (mai puțin de 1 din 100 utilizatori). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentele dumneavoastră sau ale copilului dumneavoastră pot să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse posibile:

Frecvente (pot afecta cel mult 1 din 10 utilizatori):

- erupție sau erupție însoțită de mâncărime pe piele
- reacții locale la locul injectării (de exemplu, senzație de arsură, înroșire temporară)

Rare (pot afecta cel mult 1 din 1000 utilizatori):

- reacții de hipersensibilitate inclusiv reacții alergice severe bruște (care pot include urticarie, greață, urticarie generalizată, angioedem, frisoane, înroșirea pielii, dureri de cap, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație, neliniște, bătăi rapide ale inimii, furnicături sau șoc anafilactic, de exemplu constricție toracică / senzație generală de rău, amețeli și greață și o ușoară scădere a tensiunii arteriale, care vă poate da o senzație de leșin când vă ridicați în picioare)
- febră

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- disgeuzie (alterarea gustului)

Dacă observați oricare dintre următoarele simptome în timpul injectării sau perfuziei:

- constricție toracică sau senzație generală de rău
- amețeli
- ușoară hipotensiune arterială (ușoară scădere a tensiunii arteriale, care vă poate da o senzație de leșin când vă ridicați în picioare)
- greață

acestea pot constitui un semn de alarmă precoce de hipersensibilitate și reacții anafilactice.

Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, injectarea sau perfuzia va fi **oprită imediat**. **Vă rugăm adresați-vă imediat medicului.**

Reacții de hipersensibilitate

În timpul studiilor clinice, niciun pacient nu a dezvoltat titruri de anticorpi relevante din punct de vedere clinic la urmele de proteine de șoarece și hamster prezente în preparat. Există posibilitatea ca unii pacienți predispuși să manifeste reacții alergice la componentele medicamentului, de exemplu la urmele de proteine de șoarece și hamster prezente în preparat.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă aveți orice reacții adverse discutați cu medicul dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează KOGENATE Bayer

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. Păstrați flaconul și seringă preumplută în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Până la data de expirare indicată pe etichetă, acest medicament poate fi păstrat în ambalajul original, la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de până la 12 luni. În acest caz, acest medicament expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

Nu refrigerati soluția după reconstituire. Soluția reconstituită trebuie utilizată în decurs de 3 ore. Medicamentul este destinat pentru o singură utilizare. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichete și cutii. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice particule în soluție, sau dacă soluția este tulbure.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține KOGENATE Bayer

Pulbere

Substanța **activă** este factorul VIII uman de coagulare (octocog alfa) produs prin tehnologie ADN recombinant. Fiecare flacon de KOGENATE Bayer conține nominal 250, 500, 1000, 2000 sau 3000 UI octocog alfa.

Celelalte componente sunt glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, histidină, polisorbit 80 și sucroză (*vezi finalul punctului 2*).

Solvent

Apă pentru preparate injectabile.

Cum arată KOGENATE Bayer și conținutul ambalajului

KOGENATE Bayer se prezintă ca pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și este o pulbere sau turtă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie. Seringa preumplută conține apă pentru preparate injectabile pentru a fi utilizată la reconstituirea conținutului de flacon. După reconstituire, soluția este limpede. În fiecare ambalaj al acestui medicament sunt furnizate dispozitivele medicale pentru reconstituire și administrare.

Fiecare ambalaj de KOGENATE Bayer conține un flacon cu sistem de transfer Bio-Set și o seringă preumplută prevăzută cu tijă piston separată, precum și un set pentru puncție venoasă (pentru injectare în venă), două tamponi îmbibate cu alcool medicinal, două tamponi uscate și doi plasturi.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

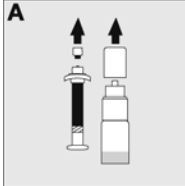
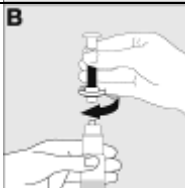
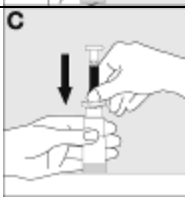
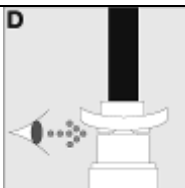
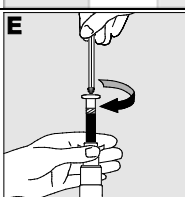
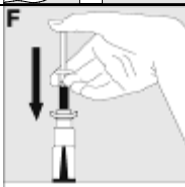

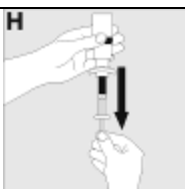
United Kingdom



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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Instrucțiuni detaliate pentru reconstituirea și administrarea KOGENATE Bayer utilizând flacon cu capac de reconstituire (Sistem Bio-Set):

1. Spălați-vă bine pe mâini cu apă caldă și săpun. Soluția trebuie preparată pe o suprafață curată și uscată.	
2. Încălziți în mâini flaconul cu pulbere nedeschis și seringă cu solvent, până când ajung la fel de calde ca mâinile dumneavoastră. Substanța nu trebuie să fie mai caldă decât temperatura corpului (să nu depășească 37 °C).	
3. Scoateți capacul flaconului cu pulbere răsucindu-l ușor dintr-o parte în alta de câteva ori și trăgând în același timp în sus. Scoateți dopul atașat la capacul alb al seringii (A).	
4. Înșurubați ușor seringă pe flaconul cu pulbere (B).	
5. Așezați flaconul pe o suprafață stabilă, nealunecoasă, și țineți-l bine cu o mână. Apoi apăsați puternic în jos cu degetul mare și cel arătător pe suportul pentru degete din apropierea vârfului seringii (C), până când suportul pentru degete ajunge la marginea superioară a capacului pentru reconstituire (Bio-Set).	
Aceasta indică faptul că sistemul este activat (D).	
6. Conectați tija piston la seringă prin înșurubare în dopul de cauciuc (E).	
7. Injectați solventul în flaconul care conține pulberea, împingând încet în jos pistonul seringii (F).	
8. Dizolvați pulberea prin rotirea ușoară a flaconului (G). Nu scuturați flaconul! Înainte de utilizare, asigurați-vă că pulberea s-a dizolvat complet. Înainte de administrare, examinați vizual flaconul pentru a observa existența eventualelor particule sau a modificărilor de culoare. Nu utilizați soluțiile care conțin particule vizibile sau sunt tulburi.	
9. Întoarceți invers flaconul/seringa și transferați soluția în seringă, trăgând pistonul în sus încet și ușor (H). Asigurați-vă că ați tras în seringă întregul conținut al flaconului. Țineți seringă orientată în sus și împingeți pistonul până când iese tot aerul din seringă.	

10. Aplicați un garou. Stabiliți locul injectării, ștergeți pielea cu un tampon cu alcool și pregătiți antiseptic locul de injectare, conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră. Puncționați vena și asigurați setul pentru puncție venoasă cu un plastru.	
11. Deșurubați seringă de la flacon (I).	
12. Atașați seringă la setul pentru puncție venoasă prin înșurubare în sensul acelor de ceasornic și asigurați-vă ca în seringă să nu intre sânge (J).	
13. Îndepărtați garoul!	
14. Injectați soluția intravenos timp de 2 până la 5 minute, supraveghind poziția acului. Viteza de administrare trebuie să fie determinată de confortul dumneavoastră, dar nu trebuie să fie mai mare de 2 ml pe minut.	
15. Dacă este necesară încă o doză, scoateți seringă goală prin răsucire în sensul invers acelor de ceasornic. Reconstituiți cantitatea dorită de medicament, repetând etapele 2 – 9, utilizând o nouă seringă și conectând-o la setul de puncție venoasă.	
16. Dacă nu se va mai administra o altă doză, îndepărtați setul pentru puncție venoasă și seringă. Apăsăți puternic un tampon la locul injectării, pe brațul întins, timp de aproximativ 2 minute. La final, aplicați un bandaj cu presiune ușoară pe locul injectării sau un plastru dacă considerați că este necesar.	

Prospect: Informații pentru utilizator

KOGENATE Bayer 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
KOGENATE Bayer 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Factor de coagulare VIII recombinant (octocog alfa)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este KOGENATE Bayer și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați KOGENATE Bayer
3. Cum să utilizați KOGENATE Bayer
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează KOGENATE Bayer
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este KOGENATE Bayer și pentru ce se utilizează

KOGENATE Bayer conține substanța activă factor VIII uman recombinant (octocog alfa).

KOGENATE Bayer este utilizat pentru tratamentul și prevenirea hemoragiilor la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

Acest preparat nu conține factor von Willebrand și de aceea nu este indicat în boala von Willebrand.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați KOGENATE Bayer

Nu utilizați KOGENATE Bayer

- dacă sunteți alergic la octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (*enumerate la punctul 6 și finalul punctului 2*)
- dacă sunteți alergic la proteine de hamster.

Dacă nu sunteți sigur de aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Aveți grijă deosebită când utilizați KOGENATE Bayer și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- manifestați constricție toracică, senzație de amețală, senzație de rău sau de leșin, sau dacă vă simțiți amețit când vă ridicați în picioare, este posibil să aveți o reacție alergică severă și bruscă (așa numita reacție anafilactică) la acest medicament. Dacă apar aceste manifestări, **opriți imediat administrarea medicamentului** și adresați-vă medicului.
- hemoragiile nu sunt controlate cu doza uzuală a acestui medicament. Formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special, dacă sunt prezenți în

concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu KOGENATE Bayer, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

- dacă anterior ați dezvoltat inhibitori de factor VIII și treceți de la un medicament cu factor VIII la altul, puteți prezenta riscul de reapariție a inhibitorilor.
- dacă vi s-a spus că aveți o boală de inimă sau că prezentați risc de boală de inimă.
- aveți nevoie de un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC) pentru administrarea KOGENATE Bayer. Puteți avea riscul complicațiilor legate de DAVC, incluzând infecții locale, prezența bacteriilor în sânge (bacteriemie) și formarea unui cheag de sânge în vasul sanguin (tromboză) în care s-a introdus cateterul.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze teste pentru a se asigura că doza curentă a acestui medicament vă furnizează concentrații adecvate de factor VIII.

KOGENATE Bayer împreună cu alte medicamente

Nu se cunosc interacțiuni cu alte medicamente. Cu toate acestea, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate se aplică la pacienții de toate vârstele, adulți și copii.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea sau utilizarea KOGENATE Bayer în timpul sarcinii și alăptării. Din această cauză, dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

KOGENATE Bayer este puțin probabil să afecteze fertilitatea la bărbați și femei, deoarece substanța activă se găsește în mod natural în organism.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu s-au observat efecte asupra abilității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

KOGENATE Bayer conține sodiu

Acest medicament conține sodiu, mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu pe flacon și prin urmare se consideră că practic „nu conține sodiu”.

Înregistrarea

Se recomandă ca de fiecare dată când utilizați KOGENATE Bayer, numele și seria medicamentului să fie înregistrate.

3. Cum să utilizați KOGENATE Bayer

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul hemoragiei

Medicul dumneavoastră va calcula doza acestui medicament și va stabili cât de frecvent trebuie să o administrați pentru a obține nivelul necesar al activității factorului VIII în sânge. Medicul dumneavoastră va ajusta doza acestui medicament și frecvența administrării conform nevoilor individuale ale dumneavoastră. Doza de KOGENATE Bayer pe care trebuie să o utilizați și cât de des trebuie administrat depinde de mulți factori, cum sunt:

- greutatea dumneavoastră
- severitatea hemofiliei
- localizarea și gradul hemoragiei
- nivelul inhibitorilor de factor VIII pe care este posibil să îi dezvoltați
- nivelul necesar al factorului VIII.

Prevenirea hemoragiei

Dacă utilizați KOGENATE Bayer pentru prevenirea hemoragiilor (profilactic), medicul dumneavoastră vă va calcula doza individuală necesară. Aceasta se va încadra în general în intervalul de 20 - 40 UI octocog alfa pe kg, administrată la intervale de 2-3 zile. Totuși, în unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

Teste de laborator

Se recomandă efectuarea testelor de laborator corespunzătoare, la intervale adecvate, pentru a determina dacă au fost atinse și menținute în plasmă nivelurile dorite de factor VIII. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, trebuie monitorizată atent terapia de substituție prin intermediul testelor de coagulare.

Utilizarea la copii și adolescenți

KOGENATE Bayer poate fi utilizat la copii de toate vârstele

Dacă hemoragia nu este controlată

Dacă activitatea factorului VIII în plasmă nu atinge nivelurile anticipate, sau dacă hemoragia nu este controlată cu un dozaj aparent corect, trebuie suspectată prezența inhibitorilor de factor VIII. Aceasta trebuie verificată de către un medic cu experiență.

Dacă aveți impresia că efectul acestui medicament este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră.

Pacienții cu inhibitori

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că ați dezvoltat anticorpi împotriva factorului VIII, este posibil să aveți nevoie de o doză mai mare din acest medicament pentru a controla hemoragiile. Dacă această doză nu controlează hemoragiile, este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare utilizarea unui medicament suplimentar, concentrat de factor VIIa sau concentrat de complex protrombinic (activat).

Aceste tratamente trebuie prescrise de medici cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie A.

Dacă doriți mai multe informații despre aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Nu creșteți doza de medicament pe care o utilizați pentru controlul hemoragiei fără a discuta înainte cu medicul dumneavoastră.

Durata tratamentului

Medicul dumneavoastră vă va spune cât de des și la ce intervale trebuie administrat acest medicament. În general, terapia de substituție cu KOGENATE Bayer se desfășoară pe durata întregii vieți.

Cum se administrează KOGENATE Bayer

Acest medicament este destinat administrării în venă între 2 și 5 minute în funcție de volumul total și de confortul dumneavoastră și trebuie utilizat în 3 ore după reconstituire.

Cum se prepară KOGENATE Bayer pentru administrare

Utilizați numai componentele (adaptor de flacon, seringă preumplută cu solvent și setul pentru puncție venoasă) furnizate în fiecare ambalaj al acestui medicament. În cazul în care aceste componente nu pot fi utilizate, adresați-vă medicului dumneavoastră. Dacă vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizați componenta respectivă.

Înainte de administrare, trebuie să filtrați medicamentul reconstituit pentru a îndepărta eventualele particule din soluție. **Puteți filtra utilizând un adaptor de flacon.**

Nu utilizați setul pentru venopuncție furnizat pentru a aspira sânge, deoarece conține un filtru de linie.

Acest medicament **nu** trebuie amestecat cu alte soluții perfuzabile. Nu utilizați soluțiile care conțin particule vizibile sau care sunt tulburi. Urmați întocmai instrucțiunile medicului dumneavoastră și utilizați **instrucțiunile detaliate pentru reconstituire și administrare furnizate la sfârșitul acestui prospect.**

Dacă utilizați mai mult KOGENATE Bayer decât trebuie

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj pentru factorul VIII de coagulare recombinant.

Dacă ați luat mai mult KOGENATE Bayer decât trebuie, vă rugăm să-l anunțați pe medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați KOGENATE Bayer

- Utilizați imediat următoarea doză și continuați la intervale regulate, conform recomandării medicului dumneavoastră.
- **Nu** luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă doriți să încetați să utilizați KOGENATE Bayer

Nu încetați să utilizați KOGENATE Bayer fără să-l întrebați pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai **grave** reacții adverse sunt **reacțiile de hipersensibilitate** sau șocul anafilactic (reacție adversă rară).

Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, injectarea sau perfuzia va fi **oprită imediat**. **Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.**

În cazul copiilor care nu au fost tratați anterior cu medicamente care conțin Factor VIII, foarte frecvent se pot forma anticorpi inhibitori (vezi punctul 2) (la mai mult de 1 din 10 utilizatori); cu toate acestea, la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factorul VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), riscul se întâlnește mai puțin frecvent (mai puțin de 1 din 100 utilizatori). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentele dumneavoastră sau ale copilului dumneavoastră pot să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse posibile:

Frecvente (pot afecta cel mult 1 din 10 utilizatori):

- erupție sau erupție însoțită de mâncărime pe piele
- reacții locale la locul injectării (de exemplu senzație de arsură, înroșire temporară)

Rare (pot afecta cel mult 1 din 1000 utilizatori):

- reacții de hipersensibilitate inclusiv reacții alergice severe bruște (care pot include urticarie, greață, urticarie generalizată, angioedem, frisoane, înroșirea pielii, dureri de cap, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație, neliniște, bătăi rapide ale inimii, furnicături sau șoc anafilactic, de exemplu constricție toracică / senzație generală de rău, amețeli și greață și o ușoară scădere a tensiunii arteriale, care vă poate da o senzație de leșin când vă ridicați în picioare)
- febră

Cu frecvență necunoscută

(frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- disgeuzie (alterarea gustului)

Dacă observați oricare dintre următoarele simptome în timpul injectării sau perfuziei:

- constricție toracică sau senzație generală de rău
- amețeli
- ușoară hipotensiune arterială (ușoară scădere a tensiunii arteriale, care vă poate da o senzație de amețeală când vă ridicați în picioare)
- greață

acestea pot constitui un semn de alarmă precoce de hipersensibilitate și reacții anafilactice.

Dacă apar reacții alergice sau anafilactice, injectarea sau perfuzia va fi **oprită imediat. Vă rugăm adresați-vă imediat medicului.**

Reacții de hipersensibilitate

În timpul studiilor clinice, niciun pacient nu a dezvoltat titruri de anticorpi relevante din punct de vedere clinic la urmele de proteine de șoarece și hamster prezente în preparat. Există posibilitatea ca unii pacienți predispuși să manifeste reacții alergice la componentele medicamentului, de exemplu la urmele de proteine de șoarece și hamster prezente în preparat.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă aveți orice reacție adversă discutați cu medicul dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează KOGENATE Bayer

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. Păstrați flaconul și seringă preumplută în cutie pentru a fi protejate de lumină.

Până la data de expirare indicată pe etichetă, acest medicament poate fi păstrat în ambalajul original, la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de până la 12 luni. În acest caz, acest medicament expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menționată pe flaconul medicamentului, în funcție de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menționată pe cutie.

Nu refrigerati soluția după reconstituire. Soluția reconstituită trebuie utilizată în decurs de 3 ore. Medicamentul este destinat pentru o singură utilizare. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichete și cutii. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice particule în soluție, sau dacă soluția este tulbure.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține KOGENATE Bayer

Pulbere:

Substanța **activă** este factorul VIII uman de coagulare (octocog alfa) produs prin tehnologie ADN recombinant. Fiecare flacon de KOGENATE Bayer conține nominal 250, 500, 1000, 2000 sau 3000 UI octocog alfa.

Celelalte componente sunt glicocol, clorură de sodiu, clorură de calciu, histidină, polisorbit 80 și sucroză (*vezi finalul punctului 2*).

Solvent

Apă pentru preparate injectabile.

Cum arată KOGENATE Bayer și conținutul ambalajului

KOGENATE Bayer se prezintă ca pulbere și solvent pentru soluție injectabilă și este o pulbere sau turtă uscată, de culoare albă spre ușor gălbuie. Seringa preumplută conține apă pentru preparate injectabile pentru a fi utilizată la reconstituirea conținutului de flacon. După reconstituire, soluția este limpede. În fiecare ambalaj al acestui medicament sunt furnizate dispozitivele medicale pentru reconstituire și administrare.

Fiecare ambalaj de KOGENATE Bayer conține un flacon și o seringă preumplută prevăzută cu tijă piston separată, precum și un adaptor de flacon și un set pentru puncție venoasă (pentru injectare în venă), două tamponi îmbibate cu alcool medicinal, două tamponi uscați și doi plasturi.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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


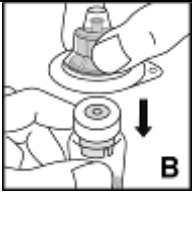
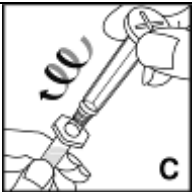

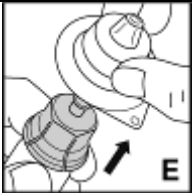
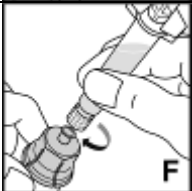
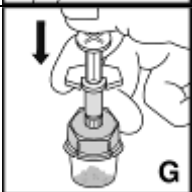
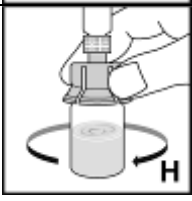
United Kingdom

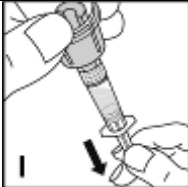

Bayer plc
Tel: +44-(0)118 206 3000

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Instrucțiuni detaliate pentru reconstituirea și administrarea KOGENATE Bayer utilizând adaptor de flacon:

1.	Spălați-vă bine pe mâini cu apă caldă și săpun.	
2.	Încălziți în mâini flaconul nedeschis și seringă până ajung la fel de calde ca mâinile dumneavoastră (să nu depășească 37 °C).	
3.	Scoateți capacul de protecție al flaconului (A) și stergeți dopul de cauciuc de pe flacon cu un tampon îmbibat cu alcool și lăsați-l să se usuce în aer înainte de utilizare.	
4.	Puneți flaconul cu medicament pe o suprafață stabilă și nealunecoasă. Îndepărtați folia de hârtie de pe ambalajul de plastic al adaptorului de flacon. Nu scoateți adaptorul din ambalajul de plastic. Ținând de ambalajul adaptorului, așezați-l peste flaconul cu medicament și apăsați-l tare în jos (B). Adaptorul se va fixa peste capacul flaconului. Nu îndepărtați ambalajul adaptorului în această etapă.	
5.	Țineți seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile în sus, apucați tija piston conform ilustrației și atașați tija prin răsucire fermă în sensul acelor de ceasornic în dopul filetat (C).	
6.	Ținând de corpul seringii, trageți capacul seringii de pe vârful acesteia (D). Nu atingeți vârful seringii cu mâna sau de altă suprafață. Așezați seringă deoparte pentru utilizarea ulterioară.	
7.	Acum îndepărtați și aruncați ambalajul adaptorului (E).	
8.	Atașați seringă preumplută la adaptorul de flacon filetat, prin înșurubarea în sensul acelor de ceasornic (F).	
9.	Injectați diluantul, împingând ușor tija piston (G).	
10.	Rotiți flaconul ușor, până la dizolvarea completă a conținutului (H). Nu scuturați flaconul. Asigurați-vă că pulberea s-a dizolvat complet. Înainte de administrare, examinați vizual flaconul pentru a observa existența eventualelor particule sau modificări de culoare. Nu utilizați soluțiile care conțin particule vizibile sau sunt tulburi.	

<p>11. Țineți flaconul cu capul în jos, deasupra adaptorului de flacon și seringii (I). Umpleți seringă, trăgând de piston înapoi, încet și ușor. Asigurați-vă că ați tras în seringă întregul conținut al flaconului. Țineți seringă orientată în sus și împingeți pistonul până când iese tot aerul din seringă.</p>	
<p>12. Aplicați un garou pe brațul dumneavoastră.</p>	
<p>13. Stabiliți locul injectării, curățați pielea cu tamponul cu alcool și pregătiți antiseptic locul injectării așa cum v-a sfătuit medicul dumneavoastră.</p>	
<p>14. Puncționați vena și fixați setul pentru puncție venoasă cu un plastru.</p>	
<p>15. Ținând fix adaptorul de flacon, scoateți seringă din adaptorul de flacon (acesta va rămâne atașat la flacon). Atașați seringă la setul pentru puncție venoasă și asigurați-vă că în seringă nu intră sânge (J).</p>	
<p>16. Îndepărtați garoul</p>	
<p>17. Injectați soluția intravenos timp de 2 până la 5 minute, supraveghind poziția acului. Viteza de administrare va fi determinată de confortul pacientului, dar nu trebuie să fie mai mare de 2 ml/min.</p>	
<p>18. Dacă va trebui administrată o altă doză, utilizați o nouă seringă cu medicament reconstituit după indicațiile de mai sus.</p>	
<p>19. Dacă nu se va mai administra o altă doză, îndepărtați setul pentru puncție venoasă și seringă. Apăsăți puternic un tampon la locul injectării, pe brațul întins, timp de aproximativ 2 minute. La final, aplicați un bandaj cu presiune ușoară pe locul perfuzării și un plastru dacă considerați că este necesar.</p>	

Anexa IV

Concluzii științifice

Concluzii științifice

În prezent, tratamentul hemofiliei congenitale se bazează pe terapia de substituție cu factor de coagulare VIII (FVIII), realizată profilactic sau la nevoie. Terapia de substituție cu FVIII poate fi încadrată în general în două mari clase de medicamente: FVIII derivat din plasmă (pdFVIII) și FVIII recombinant (rFVIII). În Uniunea Europeană sunt autorizate pentru utilizare o gamă largă de medicamente individuale pdFVIII și rFVIII.

O complicație majoră a terapiei cu FVIII este apariția aloanticorpilor (inhibitorilor) IgG, care neutralizează activitatea FVIII, cauzând pierderea controlului asupra sângerării. Tratamentul pacienților care dezvoltă inhibitori impune o gestionare individuală atentă, deoarece se poate întâmpina rezistență la terapie.

Atât tratamentul cu pdFVIII, cât și cel cu rFVIII pot duce la dezvoltarea inhibitorilor [determinată prin metoda Nijmegen a testului Bethesda și definită ca $\geq 0,6$ unități Bethesda (BU) în cazul inhibitorilor „cu titru scăzut” și ca > 5 BU în cazul inhibitorilor „cu titru crescut”].

Apariția fenomenului de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții cu hemofilie A cărora li se administrează medicamente cu FVIII se produce în special la pacienții netratați anterior sau la pacienții care au primit tratament minim și care se află încă în primele 50 de zile de expunere la tratament. Este mai puțin probabil ca inhibitorii să apară la pacienții tratați anterior. .

Factorii de risc cunoscuți pentru dezvoltarea inhibitorilor pot fi grupați în factori asociați pacientului și factori asociați tratamentului:

- factorii asociați pacientului se referă la tipul de mutație a genei F8, la severitatea hemofiliei, la apartenența etnică, la antecedentele familiale de dezvoltare a inhibitorilor și posibil la structura HLA-DR (antigen leucocitar uman - asociat antigenului D);
- factorii asociați tratamentului se referă la intensitatea expunerii, la numărul de zile de expunere, la faptul că tratamentul la nevoie este asociat cu un risc mai crescut decât profilaxia, în special în contextul semnelor funcționale, cum ar fi traumele sau intervențiile chirurgicale, și la vârsta tânără la primul tratament, care este asociată cu un risc crescut.

Rămâne incertă existența unor diferențe semnificative în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor între diferitele tipuri de medicamente de substituție cu FVIII. Diferențele dintre medicamentele din fiecare clasă FVIII și, în consecință, riscurile diferențiale între medicamentele individuale sunt plauzibile din punct de vedere biologic. Clasa pdFVIII constă în medicamente cu sau fără factor Von Willebrand (VWF), iar cele cu VWF conțin o gamă de niveluri ale VWF. Unele studii experimentale au sugerat existența unui rol al VWF în protejarea epitopurilor FVIII față de recunoașterea lor de către celulele care prezintă antigene, reducând prin urmare imunogenitatea, deși acest aspect rămâne la nivel teoretic. VWF nu este prezent în rFVIII, dar există o eterogenitate semnificativă în cadrul clasei rFVIII, de exemplu din cauza proceselor de fabricație diferite, existând o gamă largă de medicamente produse în ultimii 20 de ani de către producători diferiți. Aceste procese de fabricație diferite (inclusiv liniile celulare diferite utilizate pentru producerea prin inginerie genetică a medicamentelor cu rFVIII) pot, în teorie, să ducă la o imunogenitate diferențială.

În mai 2016, a fost publicat în New England Journal of Medicine¹ un studiu controlat, randomizat, deschis, care a avut ca scop abordarea incidenței inhibitorilor între cele două clase (medicamente cu pdFVIII față de cele cu rFVIII). Acest studiu, cunoscut ca studiul SIPPET [„Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers” (Analiza inhibitorilor la copiii mici expuși la medicamente derivate din plasmă)], a fost realizat pentru a se evalua riscul relativ de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții tratați cu pdFVIII, în comparație cu rFVIII. Studiul a constatat că pacienții tratați cu

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

medicamente cu rFVIII au prezentat o incidență a tuturor inhibitorilor cu 87 % mai mare decât cei tratați cu pdFVIII (care conținea VWF) (risc relativ 1,87; IÎ 95 %, 1,17-2,96).

La 6 iulie 2016, Paul-Ehrlich-Institut din Germania a inițiat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, a cărei necesitate a rezultat din datele de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul potențial al rezultatelor studiului SIPPET asupra autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor cu FVIII relevante și să emită o recomandare prin care să indice dacă acestea trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate și dacă trebuie puse în aplicare măsuri de reducere la minimum a riscurilor. Sesizarea se axează pe riscul de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior.

În urma publicării recente a studiului SIPPET, li s-a solicitat deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață să evalueze impactul potențial al rezultatelor acestui studiu, precum și al altor date relevante privind siguranța referitoare la dezvoltarea inhibitorilor la pacienții netratați anterior, asupra autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor lor care conțin FVIII, analizând inclusiv oportunitatea unor măsuri de reducere la minimum a riscurilor.

Autorii principali ai studiului SIPPET au fost de asemenea invitați să răspundă la o listă de întrebări privind metodele și rezultatele studiului și să își prezinte concluziile la reuniunea plenară a PRAC din februarie 2017. La stabilirea concluziilor sale, PRAC a ținut cont și de informațiile prezentate de autorii principali ai studiului SIPPET în cursul sesizării.

Discuție clinică

Studii observaționale publicate

Răspunsurile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață au făcut trimitere la o serie de studii observaționale publicate (printre altele, studiile CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO) care au avut ca scop să evalueze toate riscurile diferențiale de dezvoltare a inhibitorilor între clasele de medicamente cu pdFVIII și cu rFVIII, precum și toate riscurile diferențiale de dezvoltare a inhibitorilor între medicamentele din clasa rFVIII.

Aceste studii au produs rezultate diferite și suferă de limitările aferente studiilor observaționale, în special de posibilitatea unor erori sistematice de selecție. Riscul de dezvoltare a inhibitorilor este multifactorial (suplimentar altor eventuale riscuri prezumtiv specifice medicamentului), iar aceste studii nu au putut întotdeauna să colecteze informații privind covariantele relevante și să adapteze analizele în consecință; factorii de confuzie reziduali reprezintă inevitabil o incertitudine semnificativă. În plus, de-a lungul timpului s-au produs modificări ale proceselor de fabricație ale medicamentelor individuale, precum și schimbări ale schemelor de tratament folosite de diversele centre; prin urmare, nu sunt posibile întotdeauna comparații bazate pe principii asemănătoare. Acești factori fac ca interpretarea rezultatelor și controlul asupra unor astfel de studii să fie dificil de realizat.

Studiul CANAL² nu a identificat dovezi privind o diferență de clasă, referindu-se inclusiv la medicamente cu pdFVIII care conțineau cantități importante de factor von Willebrand; pentru inhibitorii „relevanți din punct de vedere clinic”, riscul relativ ajustat a fost de 0,7 (IÎ 95 % 0,4-1,1), iar pentru inhibitorii cu titru crescut (≥ 5 BU) acesta a fost de 0,8 (IÎ 95 % 0,4-1,3).

Nici studiul RODIN/Pednet³ nu a identificat dovezi privind o diferență de clasă în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor între toate medicamentele cu pdFVIII, comparativ cu toate medicamentele cu rFVIII; pentru inhibitorii „relevanți din punct de vedere clinic”, riscul relativ ajustat a fost de 0,96 (IÎ 95 % 0,62-1,49), iar pentru inhibitorii cu titru crescut (≥ 5 BU/ml), acesta a fost de 0,95

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>

(ÎI 95 % 0,56-1,61). Studiul a identificat însă dovezi privind un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor (toți și cei cu titru crescut) pentru a doua generație de octocog alfa rFVIII (Kogenate FS/Helixate NexGen), comparativ cu octocog alfa rFVIII de generația a treia (reprezentat doar de datele pentru Advate).

În mod similar studiului RODIN/Pednet, studiul UKHCDO a identificat o creștere semnificativă a riscului de dezvoltare a inhibitorilor (toți și cei cu titru crescut) pentru Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII de generația a doua), comparativ cu Advate (rFVIII de generația a treia). Această creștere a devenit însă nesemnificativă atunci când au fost excluși pacienții din Regatul Unit (care fuseseră incluși și în studiul RODIN/Pednet). De asemenea, au existat dovezi privind un risc crescut asociat cu Refacto AF (alt medicament cu rFVIII de generația a treia), comparativ cu Advate, dar numai pentru dezvoltarea tuturor inhibitorilor. La fel ca studiul UKHCDO, nici studiul FranceCoag nu a identificat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a riscului pentru niciunul dintre medicamentele cu rFVIII comparativ cu Advate, atunci când au fost excluși pacienții francezi (incluși și în studiul RODIN/Pednet).

S-a reținut faptul că, anterior sesizării actuale, PRAC analizase deja implicațiile studiilor RODIN/Pednet, UKHCDO și FranceCoag pentru autorizațiile de punere pe piață în UE a medicamentelor cu FVIII. În 2013, PRAC concluzionase că rezultatele studiului RODIN/Pednet nu erau suficient de solide pentru a susține concluzia conform căreia Kogenate FS/Helixate NexGen ar fi fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor de factor VIII în comparație cu alte medicamente. În 2016, PRAC a analizat rezultatele metaanalizei tuturor celor trei studii (studiile RODIN/Pednet, UKHCDO și FranceCoag) și a concluzionat, din nou, că dovezile existente în prezent nu confirmă faptul că Kogenate Bayer/Helixate NexGen este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor de factor VIII la pacienții netratați anterior, în comparație cu alte medicamente cu factor VIII recombinant.

Studii sponsorizate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat o analiză a dezvoltării inhibitorilor cu titru scăzut și cu titru crescut la pacienții netratați anterior, cu hemofilia A severă (FVIII < 1 %), bazată pe toate studiile clinice și observaționale realizate cu medicamentele lor și însoțită de o discuție critică privind limitările acestor studii.

Datele au provenit dintr-o gamă foarte largă de studii eterogene realizate pentru toate medicamentele de-a lungul timpului. Multe dintre aceste studii au fost de mici dimensiuni și nu au fost concepute special pentru evaluarea riscului de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții cu hemofilia A severă netratați anterior. În general, studiile au avut un singur braț și nu au furnizat date suficiente pentru o analiză comparativă (fie între pdFVIII și rFVIII ca o comparație între clase, fie în cadrul clasei rFVIII). Cu toate acestea, estimările generale ale ratelor de dezvoltare a inhibitorilor, obținute din aceste studii pentru medicamentele individuale, sunt în ansamblu în concordanță cu rezultatele obținute din studiile observaționale ample.

Din studiile mai ample și mai relevante pentru medicamentele cu pdFVIII, ratele de dezvoltare a inhibitorilor observate (deseori nefiind precizat dacă este vorba de titru scăzut sau de titru crescut) au variat între 3,5 și 33 %, majoritatea situându-se în jurul a 10-25 %. Totuși, în multe cazuri au fost furnizate prea puține informații privind metodele, populațiile de pacienți și natura inhibitorilor pentru ca acestea să poată fi evaluate în contextul datelor publicate mai recent. Pentru cele mai multe dintre medicamentele cu rFVIII sunt disponibile informații mai noi și mai relevante, obținute din studii clinice pe pacienți netratați anterior. În aceste studii, ratele de dezvoltare a inhibitorilor variază între 15 și 38 % pentru toți inhibitorii și între 9 și 22,6 % pentru inhibitorii cu titru crescut, adică în intervalul „foarte frecvent”.

PRAC a analizat și rezultatele intermediare prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, obținute din studiile în curs de la CSL (CRD019_5001) și Bayer (Leopold KIDS, 13400, partea B.).

În plus, PRAC a examinat studiile clinice și literatura științifică de specialitate pentru inhibitorii *de novo* la pacienții tratați anterior. Analiza a demonstrat că frecvența de dezvoltare a inhibitorilor este mult mai mică la pacienții tratați anterior decât la pacienții netratați anterior. Datele disponibile au demonstrat că în multe studii, inclusiv din registrul EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), riscurile au putut fi clasificate ca „mai puțin frecvente”.

Studiul SIPPET

Studiul SIPPET a fost un studiu multinațional, multicentric, randomizat, deschis, care a investigat incidența neutralizării aloanticorpilor la pacienții cu hemofilie A congenitală severă (concentrație plasmatică a FVIII < 1 %) la utilizarea concentratelor de pdFVIII sau de rFVIII. Au fost incluși pacienți eligibili (< 6 ani, sex masculin, hemofilie A severă, fără tratament anterior cu concentrat de FVIII sau doar cu tratament minim cu componente din sânge) din 42 de locuri. Obiectivele primare și secundare evaluate în studiu au fost incidența tuturor inhibitorilor ($\geq 0,4$ BU/ml) și, respectiv, incidența inhibitorilor cu titru crescut (≥ 5 BU/ml).

S-au dezvoltat inhibitori la 76 de pacienți, 50 dintre aceștia prezentând inhibitori cu titru crescut (≥ 5 BU). Inhibitorii s-au dezvoltat la 29 dintre cei 125 de pacienți tratați cu pdFVIII (20 de pacienți au avut titru crescut de inhibitori) și la 47 dintre cei 126 de pacienți tratați cu rFVIII (30 de pacienți au avut titru crescut de inhibitori). Incidența cumulată a tuturor inhibitorilor a fost de 26,8 % [interval de încredere (IÎ) 95 %, 18,4-35,2] în asociere cu pdFVIII și de 44,5 % (IÎ 95 %, 34,7-54,3) în asociere cu rFVIII; incidența cumulată a inhibitorilor cu titru crescut a fost de 18,6 % (IÎ 95 %, 11,2-26,0) și, respectiv, de 28,4 % (IÎ 95 %, 19,6-37,2). În modelele de regresie Cox pentru criteriul final primar al tuturor inhibitorilor, rFVIII a fost asociat cu o incidență cu 87 % mai mare decât pdFVIII (risc relativ 1,87; IÎ 95 %, 1,17-2,96). Această asociere a fost observată în mod constant în analiza multivariată. Pentru inhibitorii cu titru crescut, riscul relativ a fost de 1,69 (IÎ 95 %, 0,96-2,98).

Reuniunea grupului de experți ad-hoc

PRAC a analizat opiniile exprimate de experți în timpul unei reuniuni ad-hoc. Grupul de experți a considerat că s-a ținut cont de sursele de date disponibile relevante și a sugerat că sunt necesare date suplimentare pentru a se stabili dacă există diferențe relevante din punct de vedere clinic între diferitele medicamente cu factor VIII în privința frecvenței de dezvoltare a inhibitorilor, precum și că, în principiu, astfel de date trebuie colectate separat pentru fiecare medicament, întrucât va fi dificil să se generalizeze gradul de imunogenitate la nivelul tuturor claselor de medicamente (adică medicamente cu FVIII recombinant în comparație cu derivat din plasmă).

De asemenea, experții au fost de acord că gradul de imunogenitate al diferitelor medicamente a fost descris în general în mod corespunzător, modificările la RCP propuse de PRAC evidențiind relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor (în special a inhibitorilor cu titru scăzut față de cei cu titru crescut), precum și incidența „foarte frecventă” la pacienții netratați anterior și „mai puțin frecventă” la pacienții tratați anterior. Experții au mai sugerat studii care ar putea să caracterizeze

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.

suplimentar proprietățile imunogene ale medicamentelor cu factor VIII (de exemplu, studii mecaniciste, observaționale).

Discuție

PRAC a considerat că studiul SIPET, ca studiu randomizat prospectiv, a evitat multe dintre limitările de concepție ale studiilor observaționale și de registru realizate până acum în vederea evaluării riscului de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior. Totuși, PRAC consideră că există incertitudini cu privire la rezultatele studiului SIPPET, ceea ce împiedică formularea concluziei conform căreia ar exista un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor în urma tratamentului cu medicamente cu rFVIII, în comparație cu medicamentele cu pdFVIII studiate în acest studiu clinic, la pacienții netratați anterior, așa cum se detaliază mai jos:

- analiza SIPPET nu permite formularea unor concluzii specifice fiecărui medicament, întrucât se raportează doar la un număr mic dintre medicamentele cu FVIII. Studiul nu a fost proiectat și nu a dispus de resursele necesare pentru a genera suficiente date specifice fiecărui medicament și, prin urmare, nici pentru a formula vreo concluzie privind riscul de dezvoltare a inhibitorilor în asociere cu medicamentele individuale. În fapt, doar 13 pacienți (10 % din grupul FVIII) au primit un medicament cu rFVIII din a treia generație. Totuși, în pofida lipsei dovezilor solide în susținerea riscurilor diferențiale între medicamentele cu rFVIII, nu se pot exclude riscurile diferențiale, întrucât este vorba despre o clasă eterogenă de medicamente, care prezintă diferențe în compoziție și în formulări. Prin urmare, există un grad mare de incertitudine cu privire la extrapolarea rezultatelor SIPPET la întreaga clasă de medicamente cu rFVIII, în special pentru medicamentele cu rFVIII autorizate mai recent și care nu au fost incluse în studiul SIPPET;
- studiul SIPPET are limitări metodologice, în special existând o incertitudine privind posibilitatea ca procesul de randomizare (o mărime a blocului de 2) să fi introdus în studiu o eroare sistematică de selecție;
- de asemenea, au existat abateri de la protocolul final și de la planul de analiză statistică. Motivele de îngrijorare de natură statistică includ faptul că nu a fost publicată nicio analiză preliminară prespecificată și faptul că studiul a fost întrerupt prematur, ca urmare a publicării studiului RODIN, care indica faptul că este posibil ca Kogenate FS să fie asociat cu un risc crescut de formare a inhibitorilor. Deși acest lucru nu ar fi putut fi evitat, întreruperea prematură a unui studiu deschis ridică problema unei posibile erori sistematice de investigare și mărește probabilitatea detectării unui efect care nu există de fapt.
- schemele de tratament aplicate în UE sunt diferite de cele din studiul SIPPET. Prin urmare, este discutabilă relevanța pentru practica clinică din UE (deci și pentru medicamentele care fac obiectul acestei proceduri). Nu este sigur dacă rezultatele studiului SIPPET pot fi extrapolate la riscul de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior în practica clinică curentă din UE, întrucât în studiile anterioare s-a sugerat că modalitatea de tratament și intensitatea acestuia reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea inhibitorilor. Este important de menționat că RCP-urile din UE nu includ profilaxia modificată (astfel cum este definită în studiul SIPPET) ca posologie autorizată, iar impactul asupra rezultatelor SIPPET al dezechilibrului vizibil dintre celelalte combinații nespecificate de modalități de tratament este neclar. Prin urmare, rămâne neclar dacă același risc diferențial de dezvoltare a inhibitorilor observat în studiul SIPPET ar fi vizibil și la populațiile de pacienți tratate în cursul îngrijirii obișnuite în alte țări, în care modalitatea de tratament (adică profilaxia primară) diferă de cea din studiu. Clarificările suplimentare prezentate de autorii SIPPET nu elimină complet această incertitudine.

În urma analizării rezultatelor de mai sus obținute din SIPPET, a literaturii de specialitate publicate și a tuturor informațiilor prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, precum și a opiniilor exprimate de experți la reuniunea ad-hoc a experților, PRAC a concluzionat că:

- dezvoltarea de inhibitori reprezintă un risc identificat atât în asociere cu medicamentele cu pdFVIII, cât și în asociere cu medicamentele cu rFVIII. Deși studiile clinice pentru unele medicamente individuale au identificat un număr limitat de cazuri de dezvoltare a inhibitorilor, acestea tind să fie studii de mici dimensiuni, cu limitări metodologice, sau studii care nu au fost proiectate adecvat pentru a evalua acest risc;
- medicamentele cu FVIII sunt eterogene și nu poate fi exclusă plauzibilitatea unor rate diferite de dezvoltare a inhibitorilor între medicamentele individuale;
- studiile individuale au identificat o mare varietate de tipuri de dezvoltare a inhibitorilor la nivelul tuturor medicamentelor, dar comparabilitatea rezultatelor studiilor este discutabilă, având în vedere diversitatea metodelor utilizate în studii și a populațiilor de pacienți, de-a lungul timpului;
- studiul SIPPET nu a fost conceput pentru evaluarea riscului de dezvoltare a inhibitorilor în asociere cu medicamentele individuale și a inclus un număr limitat de medicamente cu FVIII. Din cauza eterogenității medicamentelor, există o incertitudine considerabilă în ceea ce privește extrapolarea la medicamentele individuale a rezultatelor unor studii care au evaluat doar efectele de clasă, și în special extrapolarea la medicamente care nu au fost incluse în aceste studii (printre care se numără și medicamentele autorizate mai recent);
- în sfârșit, PRAC a luat notă de faptul că până în prezent cele mai multe studii care au evaluat riscul diferențial de dezvoltare a inhibitorilor între clasele de medicamente cu FVIII suferă de o varietate de posibile limitări metodologice și, pe baza datelor disponibile, a considerat că nu există dovezi clare și consecvente care să sugereze diferențe între riscul relativ al claselor de medicamente cu FVIII. Mai precis, rezultatele obținute din studiul SIPPET, precum și cele obținute din studiile clinice individuale și din studiile observaționale incluse în răspunsurile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață nu sunt suficiente pentru a confirma o diferență semnificativă din punct de vedere statistic sau clinic în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor între clasa medicamentelor cu rFVIII și clasa medicamentelor cu pdFVIII.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a recomandat următoarele actualizări pentru punctele 4.4, 4.8 și 5.1 din RCP, precum și pentru punctele 2 și 4 din prospectul medicamentelor cu FVIII indicate în tratamentul și profilaxia hemoragiei la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), după cum urmează:

- punctul 4.4 din RCP trebuie modificat pentru a include o atenționare privind importanța clinică a monitorizării pacienților cu privire la dezvoltarea de inhibitori ai FVIII (în special, o atenționare privind consecințele clinice ale inhibitorilor cu titru scăzut, comparativ cu cele ale inhibitorilor cu titru crescut);
- în ceea ce privește punctele 4.8 și 5.1 din RCP, PRAC a luat notă de faptul că mai multe medicamente cu FVIII includ în prezent trimiteri la date din rezultatele unor studii care nu permit formularea unei concluzii clare privind riscul de dezvoltare a inhibitorilor pentru medicamentele individuale. Întrucât dovezile sugerează că toate medicamentele cu FVIII uman prezintă un risc de dezvoltare a inhibitorilor, aceste mențiuni trebuie eliminate. Datele disponibile susțin caracterizarea riscurilor de dezvoltare a inhibitorilor FVIII ca „foarte frecvente” pentru pacienții netratați anterior și ca „mai puțin frecvente” pentru pacienții tratați anterior; prin urmare, PRAC recomandă ca RCP-urile să fie armonizate cu aceste frecvențe, cu excepția cazurilor în care datele specifice medicamentului justifică alte mențiuni. În cazul medicamentelor la care punctul 4.2 conține următoarea mențiune pentru

pacienții netratați anterior: „*Pacienți netratați anterior. Siguranța și eficacitatea {Numele (inventat)} la pacienții netratați anterior nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*” >, nu trebuie introdusă mențiunea privind frecvența pentru pacienții netratați anterior. La punctul 5.1 trebuie eliminată orice trimitere la studiile privind dezvoltarea inhibitorilor la pacienții netratați anterior și la pacienții tratați anterior, cu excepția cazului în care studiile au fost realizate în conformitate cu un plan de investigație pediatrică sau furnizează dovezi solide privind faptul că riscul de dezvoltare a inhibitorilor este mai mic decât „foarte frecvent” în cazul pacienților netratați anterior sau este altfel decât „mai puțin frecvent” în cazul pacienților tratați anterior (astfel cum este stabilit în anexele la raportul de evaluare al PRAC).

În urma evaluării tuturor răspunsurilor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru susoctocog alfa (Obizur), PRAC consideră că rezultatul acestei proceduri de sesizare în temeiul articolului 31 nu se aplică acestui medicament, având în vedere indicația pentru Obizur (hemofilie A dobândită determinată de anticorpii inhibitori pentru FVIII endogen) și populația țintă diferită.

Raportul beneficiu-risc

Pe baza dovezilor actuale obținute din studiul SIPPET, precum și a datelor obținute din studiile clinice individuale și din studiile observaționale incluse în răspunsurile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață, la care se adaugă opiniile exprimate de experții participanți la reuniunea ad-hoc a experților, PRAC a fost de acord că dovezile actuale nu oferă dovezi clare și consecvente privind existența unei diferențe semnificative din punct de vedere statistic și clinic între medicamentele cu rFVIII și cele cu pdFVIII, în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor. Nu s-au putut formula concluzii privind eventualul rol al VWF ca protecție împotriva dezvoltării de inhibitori.

Deoarece aceste medicamente sunt eterogene, cele afirmate mai sus nu exclud asocierea unor medicamente individuale cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor în cadrul studiilor în curs sau viitoare pe pacienți netratați anterior.

Studiile individuale au identificat o gamă largă de frecvențe de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior, la nivelul tuturor medicamentelor, iar studiul SIPPET nu a fost proiectat pentru a face distincția între medicamentele individuale din fiecare clasă. Din cauza metodelor foarte diferite folosite în studii și a diferențelor dintre populațiile de pacienți care au fost studiate de-a lungul timpului, precum și a neconcordanței dintre rezultatele diverselor studii, PRAC a considerat că ansamblul dovezilor existente nu susține concluzia conform căreia clasa medicamentelor cu factor VIII recombinant ar prezenta un risc mai mare de dezvoltare a inhibitorilor decât clasa medicamentelor cu FVIII derivat din plasmă.

În plus, PRAC a luat notă de faptul că mai multe medicamente cu FVIII includ în prezent în informațiile referitoare la medicament trimiteri la date din rezultatele unor studii care nu permit formularea unei concluzii precise privind riscul de dezvoltare a inhibitorilor pentru medicamentele individuale. Întrucât dovezile sugerează că toate medicamentele cu FVIII prezintă un risc de dezvoltare a inhibitorilor „foarte frecvent” în cazul pacienților netratați anterior și, respectiv, „mai puțin frecvent” în cazul pacienților tratați anterior, PRAC recomandă ca RCP-urile să fie armonizate cu aceste frecvențe, cu excepția cazurilor în care datele specifice medicamentului justifică altceva.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele cu factor VIII indicate în tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) se menține favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicament (punctele 4.4, 4.8 și 5.1 din RCP).

Procedura de reexaminare

În urma adoptării recomandării PRAC, în cadrul reuniunii PRAC din mai 2017 deținătorul autorizației de punere pe piață LFB Biomedicaments și-a exprimat dezacordul față de recomandarea inițială a PRAC.

Date fiind motivele detaliate furnizate de acest DAPP, PRAC a efectuat o nouă evaluare a datelor disponibile în contextul reexaminării.

Dezbaterea PRAC privind motivele reexaminării

Studiul SIPPET nu a fost conceput pentru evaluarea riscului de dezvoltare a inhibitorilor în asociere cu medicamentele individuale și a inclus un număr limitat de medicamente cu FVIII. Din cauza eterogenității medicamentelor, există o incertitudine considerabilă în ceea ce privește extrapolarea la medicamentele individuale a rezultatelor unor studii care au evaluat doar efectele de clasă, și în special extrapolarea la medicamente care nu au fost incluse în aceste studii (printre care se numără și medicamentele autorizate mai recent). Rezultatele obținute în studiul SIPPET, precum și cele obținute în studiile clinice individuale și în studiile observaționale, nu sunt suficiente pentru a confirma existența unor diferențe semnificative din punct de vedere statistic sau clinic între clasele de medicamente cu rFVIII și cu pdFVIII în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor.

În general, PRAC își menține concluziile conform cărora la punctul 4.8 din RCP trebuie incluse informații standardizate privind frecvența pentru medicamentele cu FVIII la pacienții netratați anterior și la pacienții tratați anterior, cu excepția cazului în care pentru anumite medicamente se va demonstra, prin studii clinice solide, un alt interval de frecvență, caz în care rezultatele trebuie sintetizate la punctul 5.1.

Consultarea experților

PRAC a consultat o reuniune ad-hoc de experți cu privire la o serie de aspecte care au făcut parte din motivele detaliate prezentate de LFB Biomedicaments.

În general, grupul de experți a susținut concluziile inițiale ale PRAC și a fost de acord că informațiile referitoare la medicament, astfel cum au fost propuse, oferă un nivel adecvat de informații pentru informa în mod corespunzător medicii prescriptori și pacienții despre existența riscului de dezvoltare a inhibitorilor. În afara informațiilor referitoare la medicament, nu au fost recomandate alte comunicări privind factorii de risc pentru dezvoltarea inhibitorilor și nici măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

De asemenea, grupul a fost de acord că nu trebuie incluse în RCP date specifice privind frecvența de dezvoltare a inhibitorilor pentru fiecare medicament, întrucât studiile disponibile nu au dispus de resursele necesare pentru a formula concluzii precise privind frecvența absolută pentru fiecare medicament sau privind frecvența relativă de dezvoltare a inhibitorilor între diversele medicamente.

Experții au subliniat faptul că trebuie încurajată colaborarea între mediul academic, industrie și autoritățile de reglementare în vederea colectării de date armonizate, prin intermediul registrelor.

Concluziile PRAC

În concluzie, în urma evaluării inițiale și a procedurii de reexaminare, PRAC își menține concluzia conform căreia raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin factor de coagulare VIII derivat din plasmă umană sau recombinant rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicament (punctele 4.4, 4.8 și 5.1 din RCP).

PRAC a adoptat o recomandare la 1 septembrie 2017, aceasta fiind ulterior analizată de CHMP în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Întrucât:

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, a cărei necesitate a rezultat din datele de farmacovigilență pentru medicamentele care conțin factor de coagulare VIII derivat din plasmă umană sau recombinant (a se vedea anexa I);
- PRAC a analizat toate datele prezentate cu privire la riscul de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior pentru clasele de medicamente care conțin FVIII derivat din plasmă umană și, respectiv, recombinant. Analiza a inclus literatura de specialitate publicată (studiul SIPPET⁶), datele generate de studiile clinice individuale și de o serie de studii observaționale prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, inclusiv date generate de studii de cohortă multicentrice de amploare, datele prezentate de autoritățile naționale competente ale statelor membre ale UE, precum și toate răspunsurile prezentate de autorii studiului SIPPET; PRAC a analizat și motivele prezentate de LFB Biomedicaments ca bază pentru cererea companiei de reexaminare a recomandării PRAC, precum și opiniile exprimate de experți în cele două reuniuni care au avut loc la 22 februarie și la 3 august 2017;
- PRAC a remarcat că studiul SIPPET nu a fost conceput pentru a evalua riscul de dezvoltare a inhibitorilor pentru medicamente individuale și că a inclus, în total, un număr limitat de medicamente cu FVIII. Din cauza eterogenității medicamentelor, există o incertitudine considerabilă în ceea ce privește extrapolarea la medicamentele individuale a rezultatelor unor studii care au evaluat doar efectele de clasă, în special extrapolarea la medicamente care nu au fost incluse în aceste studii;
- de asemenea, PRAC a considerat că studiile realizate până în prezent suferă de diverse limitări metodologice și că, în ansamblu, nu există dovezi clare și consecvente care să sugereze diferențe de risc relativ între clasele de medicamente cu FVIII, pe baza datelor disponibile. Mai precis, rezultatele obținute din studiul SIPPET și cele obținute din studiile clinice individuale și din studiile observaționale incluse în răspunsurile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață nu sunt suficiente pentru a confirma existența unor diferențe semnificative din punct de vedere statistic sau clinic între clasele de medicamente cu rFVIII și cu pdFVIII, în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor. Deoarece aceste medicamente sunt eterogene, cele afirmate mai sus nu exclud asocierea unor medicamente individuale cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor în studii în curs sau viitoare pe pacienți netratați anterior;

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

- PRAC a remarcat că au fost stabilite eficacitatea și siguranța medicamentelor cu factor VIII indicate în tratamentul și profilaxia hemoragiei la pacienții cu hemofilie A. Pe baza datelor disponibile, PRAC a considerat că se justifică actualizări ale RCP-urilor pentru medicamentele cu FVIII: punctul 4.4 trebuie modificat pentru a cuprinde o atenționare privind importanța clinică a monitorizării pacienților privind dezvoltarea de inhibitori ai FVIII. Referitor la punctele 4.8 și 5.1, PRAC a constatat că mai multe medicamente cu FVIII includ în prezent trimiteri la date din rezultatele unor studii care nu permit formularea unei concluzii clare privind riscul de dezvoltare a inhibitorilor pentru medicamentele individuale. Rezultatele studiilor clinice care nu sunt suficient de solide (de exemplu, care suferă de limitări metodologice) nu trebuie reflectate în informațiile referitoare la medicamentele cu FVIII. PRAC a recomandat ca informațiile referitoare la medicamente să fie modificate în consecință. În plus, întrucât dovezile sugerează că toate medicamentele de uz uman cu FVIII prezintă un risc de dezvoltare a inhibitorilor „foarte frecvent” pentru pacienții netratați anterior și, respectiv, „mai puțin frecvent” pentru pacienții tratați anterior, PRAC a recomandat ca informațiile referitoare la medicament să fie armonizate pentru a se menționa aceste frecvențe, cu excepția cazurilor în care datele specifice medicamentului justifică alte mențiuni.

Prin urmare, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin factor VIII derivat din plasmă umană și recombinant rămâne favorabil și a recomandat modificarea condițiilor prevăzute în autorizațiile de punere pe piață.

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.