

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

KOGENATE Bayer 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.  
KOGENATE Bayer 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.  
KOGENATE Bayer 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.  
KOGENATE Bayer 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.  
KOGENATE Bayer 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 250/500/1000/2000/3000 IU ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).

Ľudský koagulačný faktor VIII je vyrobený rekombinantnou DNA technológiou (rDNA) v obličkových bunkách mláďat škrečkov obsahujúcich gén ľudského faktora VIII.

- Jeden ml KOGENATE Bayer 250 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 100 IU (250 IU / 2,5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).
- Jeden ml KOGENATE Bayer 500 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 200 IU (500 IU / 2,5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).
- Jeden ml KOGENATE Bayer 1000 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).
- Jeden ml KOGENATE Bayer 2000 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 400 IU (2000 IU / 5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).
- Jeden ml KOGENATE Bayer 3000 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 600 IU (3000 IU / 5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).

Účinnosť (IU) je stanovená použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti podľa štandardu FDA Mega, ktorý bol kalibrovaný ku štandardu WHO v medzinárodných jednotkách (IU).

Špecifická aktivita KOGENATE Bayer je približne 4000 IU/mg bielkoviny.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (systém Bio-Set).

Prášok: suchý biely až slabo žltý prášok alebo hmota.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu, číry, bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofiiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

Tento liek neobsahuje von Willebrandov faktor a nie je preto indikovaný na von Willebrandovu chorobu.

Tento liek je indikovaný pre dospelých, dospievajúcich a deti všetkých vekových kategórií.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má vykonávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofílie.

##### Dávkovanie

Počet jednotiek podaného faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré sú odvodené od súčasného štandardu WHO pre lieky s obsahom faktora VIII. Plazmatická aktivita faktora VIII sa vyjadruje buď v percentách (vzťahujúcich sa k normálnej ľudskej plazme) alebo v medzinárodných jednotkách (odvodených od medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Aktivita jednej medzinárodnej jednotky (IU) faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII nachádzajúcim sa v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

##### *Individualizovaná liečba*

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 medzinárodná jednotka (IU) faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktora VIII o 1,5 % až 2,5 % normálnej aktivity. Požadovaná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

I. 
$$\text{Požadované IU} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadované zvýšenie faktora VIII (\% normálnej hladiny)} \times 0,5$$

II. 
$$\text{Očakávané zvýšenie faktora VIII (\% normálnej hladiny)} = \frac{2 \times \text{podané IU}}{\text{telesná hmotnosť (kg)}}$$

Dávka, frekvencia a dĺžka substitučnej terapie sa musí individuálne prispôbiť potrebám pacienta (telesná hmotnosť, závažnosť poruchy hemostatickej funkcie, miesto a miera krvácania, prítomnosť inhibítorov a požadovaná hladina faktora VIII).

Nasledovná tabuľka poskytuje usmernenia pre minimálne hladiny faktora VIII v krvi. V prípade uvedených hemoragických udalostí nesmie aktivita faktora VIII za príslušné obdobie klesnúť pod danú hladinu (v % normálnej hladiny):

**Tabuľka 1: Návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch**

Stupeň hemorágie/Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktora VIII (%) (IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ Dĺžka liečby (dni)
<b>Hemorágia</b>		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo ústnej dutiny	20 - 40	Opakujte každých 12 až 24 hodín. Minimálne 1 deň, až kým sa krvácanie prejavované bolesťou nezastaví alebo sa nedosiahne zahojenie.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm	30 - 60	Infúziu opakujte každých 12 - 24 hodín počas 3 - 4 dní alebo dlhšie, až kým bolesť a akútna slabosť nevyznú.
Život ohrozujúce hemorágie (ako je intrakraniálne krvácanie, krvácanie do hrdla, závažné krvácanie do brušnej dutiny)	60 - 100	Infúziu opakujte každých 8 až 24 hodín, až kým ohrozenie nevyznú.
<b>Chirurgický výkon</b>		
<i>Malý</i> vrátane extrakcie zubu	30 - 60	Každých 24 hodín, minimálne 1 deň, až kým sa nedosiahne zahojenie.
<i>Veľký</i>	80 - 100 (pred a po operácii)	a) Infúzie vo forme bolusu Infúziu opakujte každých 8 - 24 hodín, až kým sa rana primerane zahojí, potom pokračujte v liečbe minimálne ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl). b) Kontinuálna infúzia Predoperačne zvýšte aktivitu faktora VIII úvodnou infúziou vo forme bolusu, následne okamžite pokračujte kontinuálnou infúziou (v IU/kg/h), upravenou v závislosti od pacientovho denného klirensu a od požadovaných hladín faktora VIII minimálne ďalších 7 dní.

Podané množstvo a frekvencia podávania sa má vždy prispôsobiť klinickej účinnosti v jednotlivom prípade. Za určitých okolností môžu byť potrebné vyššie dávky než tie, ktoré sú vypočítané, najmä v prípade začiatkovej dávky.

V priebehu liečby sa odporúča príslušné stanovenie hladín faktora VIII, aby sa určila podávaná dávka a frekvencia opakovania infúzií. Presné sledovanie substituenej liečby pomocou analýzy koagulácie (aktivita faktora VIII v plazme) je nevyhnutné najmä v prípade veľkých chirurgických výkonov. Odpoveď jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môže líšiť, čím sa prejavujú rôzne biologické polčasy a zlepšenia.

### *Kontinuálna infúzia*

Na výpočet rýchlosti úvodnej infúzie možno získať klírens pomocou predoperačnej rozpadovej krivky alebo sa rýchlosť určí z priemernej populačnej hodnoty (3,0 - 3,5 ml/h/kg) a následne sa podľa priebehu upravuje.

Rýchlosť infúzie (v IU/kg/h) = klírens (v ml/h/kg) × požadovaná hladina faktora VIII (v IU/ml).

Použitie ambulantných púmp s PVC rezervoárom potvrdilo klinickú a *in vitro* stabilitu kontinuálnej infúzie. KOGENATE Bayer obsahuje nízke množstvo polysorbátu-80, ako pomocnej látky, o ktorej je známe, že zvyšuje rýchlosť uvoľňovania di-(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridových (PVC) materiálov. Pri podávaní kontinuálnej infúzie sa to má zohľadniť.

### *Profylaxia*

Pri dlhodobej profylaxii krvácania u pacientov so závažnou hemofiliou A sa majú podávať dávky 20 až 40 IU KOGENATE Bayer na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 2 až 3 dní. V niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie dávkové intervaly alebo vyššie dávky.

### *Osobitné skupiny pacientov*

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť KOGENATE Bayer boli stanovené u detí všetkých vekových kategórií. Údaje boli získané z klinických štúdií u 61 detí mladších ako 6 rokov a v neintervenčných štúdiách u detí vo všetkých vekových skupinách.

#### *Pacienti s inhibítormi*

U pacientov sa má sledovať vznik inhibítorov faktora VIII. Ak sa nedosiahnu očakávané hladiny aktivity plazmatického faktora VIII alebo ak sa krvácanie nezastaví príslušnou dávkou, má sa vykonať analýza na určenie prítomnosti inhibítora faktora VIII. Ak je inhibítor prítomný v hladinách nižších než 10 jednotiek Bethesda (BU) na ml, môže podanie dodatočného rekombinantného koagulačného faktora VIII zneutralizovať inhibítor a umožniť plynulú klinicky účinnú terapiu s KOGENATE Bayer. V prítomnosti inhibítora sú však požadované dávky premenlivé a musia sa upravovať podľa klinickej odpovede a monitorovania aktivity plazmatického faktora VIII. U pacientov s titrami inhibítora nad 10 BU alebo s vysokou anamnestickou odpoveďou sa musí zvážiť použitie (aktivovaného) koncentráту protrombínového komplexu (PCC) alebo liekov s rekombinantným aktivovaným faktorom VII (rFVIIa). Tieto terapie má riadiť lekár so skúsenosťami s liečbou pacientov s hemofiliou.

### Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

KOGENATE Bayer sa má aplikovať intravenózne počas 2 až 5 minút. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa komfortu pacienta (maximálna rýchlosť infúzie: 2 ml/min).

### *Kontinuálna infúzia*

KOGENATE Bayer sa môže podávať kontinuálnou infúziou. Rýchlosť podávania infúzie sa má vypočítať na základe klírnsu a požadovanej hladiny faktora VIII.

Príklad: pre pacienta s hmotnosťou 75 kg a s klírnsom 3 ml/h/kg bude na dosiahnutie 100 % hladiny faktora VIII úvodná rýchlosť infúzie 3 IU/h/kg. Na výpočet ml/h, vynásobte rýchlosť infúzie v IU/h/kg s kg telesnej hmotnosti/koncentrácia roztoku (IU/ml).

**Tabuľka 2: Príklad na výpočet rýchlosti infúzie na kontinuálnu infúziu po úvodnej bolusovej injekcii**

	Požadovaná hladina FVIII	Rýchlosť infúzie IU/h/kg	Rýchlosť infúzie pre 75 kg pacienta ml/h		
Klírens: 3 ml/h/kg			Koncentrácie roztoku rFVIII 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100 % (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Pri stavoch so zrýchleným klírensom počas závažných krvácaní alebo pri masívnom poškodení tkaniva počas chirurgických výkonov môžu byť nutné vyššie rýchlosti infúzie.

Po úvodnej 24 hodinovej kontinuálnej infúzii sa má každý deň vypočítať klírens s použitím rovnice rovnovážneho stavu s nameranou hladinou FVIII a rýchlosťou infúzie použitím nasledovnej rovnice: klírens = rýchlosť infúzie/aktuálna hladina faktora VIII.

Počas kontinuálnej infúzie sa majú infúzne vaky vymeniť každých 24 hodín.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známe alergické reakcie na myšiu alebo škrečí proteín.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Precitlivenosť

V súvislosti s používaním lieku KOGENATE Bayer sú možné reakcie z precitlivosti alergického typu. Liek obsahuje stopy proteínov z myši, škrečkov a humánných proteínov iných ako je faktor VIII (pozri časť 5.1).

Ak sa vyskytnú symptómy precitlivosti, pacientom sa má odporučiť, aby okamžite ukončili používanie tohto lieku a obrátili sa na svojho lekára.

Pacientov treba informovať o skorých prejavoch reakcií z precitlivosti, ako sú napríklad žihľavka, nevoľnosť, generalizovaná urtikária, tlak na hrudi, sipot, hypotenzia a anafylaxia.

V prípade šoku sa musí okamžite vykonať štandardná protišoková liečba.

##### Inhibítory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofíliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu *Bethesda Units*) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibítory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nizky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z jedného lieku na iný boli pozorne sledovaní na vznik inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofilie a s inhibítormi faktora VIII.

### Kontinuálna infúzia

V klinickej štúdií zameranej na použitie kontinuálnej infúzie pri chirurgických výkonoch sa na prevenciu tromboflebitídy v mieste infúzie použil heparín ako pri iných dlhotrvajúcich intravenózných infúziách.

### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na injekčnú liekovku, t.j. v podstate „neobsahuje sodík“.

### Kardiovaskulárne udalosti

U hemofilických pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo ochoreniami môže existovať rovnaké riziko rozvoja kardiovaskulárných udalostí ako u nehemofilických pacientov, pokiaľ bola zrážanlivosť normalizovaná liečbou pomocou FVIII. Zvýšenie hladín faktora VIII po aplikácii, a to najmä pri existujúcich kardiovaskulárných rizikových faktoroch, by mohol ohroziť pacienta prinajmenšom rovnakým rizikom upchatia ciev alebo infarktu myokardu, ako je tomu u nehemofilickej populácie. Preto sa majú u pacientov posudzovať a monitorovať kardiovaskulárne rizikové faktory.

### Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak sa vyžaduje zariadenie na centrálny venózný prístup (CVAD), má sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

### Zaznamenávanie údajov

Dôrazne sa odporúča pri každom podaní lieku KOGENATE Bayer pacientovi zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku, aby sa zachovala väzba medzi pacientom a šaržou lieku.

### Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre dospelých aj deti.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neboli hlásené žiadne interakcie KOGENATE Bayer s inými liekmi.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Reprodukčné štúdie na zvieratách sa s KOGENATE Bayer neuskutočnili.

## Gravidita a laktácia

Na základe zriedkavého výskytu hemofílie A u žien nie sú dostupné skúsenosti týkajúce sa používania KOGENATE Bayer počas gravidity a laktácie. KOGENATE Bayer sa má preto používať počas gravidity a laktácie, iba ak je to jasne určené.

## Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

KOGENATE Bayer nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

V spojitosti s liekmi obsahujúcimi rekombinantný faktor VIII sa pozorovali reakcie z precitlivenosti alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a štípanie v mieste podania infúzie, triašku, návaly tepla, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na hrudi, brnenie, vracanie, sipot), ktoré môžu v niektorých prípadoch prejsť až do závažnej anafylaxie (vrátane šoku). Časté môžu byť najmä kožné reakcie, pričom rozvinutie do závažnej anafylaxie (vrátane šoku) sa považuje za vzácne.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane KOGENATE Bayer, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibitory). Ak sa takéto inhibitory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofílie.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka uvedená nižšie zodpovedá klasifikácii orgánových systémov MedDRA (trieda orgánových systémov a preferovaný pojem miery výskytu).

Frekvencie výskytu boli vyhodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté: ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).



**Tabuľka 3: Frekvencia nežiaducich liekových reakcií**

MedDRA štandard Trieda orgánových systémov	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé/ neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII (PUP)*		Inhibícia faktora VIII (PTP)*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Reakcie v mieste podania infúzie		Horúčkovitá reakcia súvisiaca s infúziou (pyrexia)	
Poruchy imunitného systému		Reakcie precitlivenosti súvisiace s kožou (pruritus, žihľavka a vyrážka)		Systémové reakcie precitlivenosti (vrátane anafylaktickej reakcie, nevoľnosti, abnormálneho krvného tlaku a závratu)	
Poruchy nervového systému					Dysgeúzia

\*Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (*previously-treated patients*), PUP = predtým neliečení pacienti (*previously-untreated patients*)

#### *Pediatrická populácia*

Predpokladá sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú rovnaké ako vo všetkých populačných skupinách s výnimkou tvorby inhibítora.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

#### **4.9 Predávkovanie**

Nehlásili sa žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká, krvný koagulačný faktor VIII, ATC kód: B02B D02.

## Mechanizmus účinku

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora (vWF) sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a vWF) s rôznymi fyziologickými funkciami. Po aplikácii pacientovi s hemofiliou sa faktor VIII viaže na vWF v krvnom obehú pacienta. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, ktorý urýchľuje konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X mení protrombín na trombín. Trombín potom mení fibrinogén na fibrín a môže dôjsť k vytvoreniu zrazeniny. Hemofília A je pohlavne viazané dedičné ochorenie zrážavosti krvi spôsobené zníženou hladinou faktora VIII:C, následkom čoho dochádza k profúznemu krvácaniu do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, buď spontánnemu alebo ako následok náhodného úrazu alebo chirurgického výkonu. Substitučnou liečbou sa hladiny faktora VIII v plazme zvýšia, čím sa umožní prechodná korekcia nedostatku faktora a korekcia tendencie ku krvácaniu.

## Farmakodynamické účinky

Určovanie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) je konvenčná skúšobná metóda *in vitro* biologickej aktivity faktora VIII. aPPT je u všetkých hemofilikov predĺžený. Stupeň a trvanie normalizácie aPTT pozorované po podaní KOGENATE Bayer je podobné výsledkom dosiahnutým s faktorom VIII získaným z ľudskej plazmy.

## Kontinuálna infúzia

V klinickej štúdií vykonávanej u dospelých pacientov s hemofiliou A, ktorí podstúpili rozsiahly chirurgický zákrok, bolo preukázané, že KOGENATE Bayer možno použiť na kontinuálnu infúziu pri chirurgických zákrokoch (pred operáciou, počas operácie aj po nej). V tejto štúdií sa na prevenciu tromboflebitídy v mieste infúzie používal heparín rovnako ako pri akýchkoľvek iných dlhodobých kontinuálnych infúziách.

## Precitlivosť

Počas štúdií sa u žiadneho pacienta nevyvinuli klinicky významné titre protilátok proti stopovým množstvám myšacích a škrečích bielkovín nachádzajúcich sa v lieku. U niektorých pacientov s predispozíciou však existuje možnosť alergických reakcií na zložky, napr. na stopové množstvo myšacej a škrečej bielkoviny v lieku (pozri časti 4.3 a 4.4).

## Vyvolanie imunitnej znášanlivosti (ITI)

Údaje o vyvolaní imunitnej znášanlivosti sa získavali u pacientov s hemofiliou A, u ktorých sa vyvinuli inhibítory na FVIII. U 40 pacientov bola vykonaná retrospektívna kontrola a 39 pacientov bolo zahrnutých do perspektívnej klinickej štúdie iniciovanej skúšajúcim lekárom. Údaje ukazujú, že KOGENATE Bayer sa používal na vyvolanie imunitnej znášanlivosti. U pacientov, kde po dosiahnutí imunitnej znášanlivosti bolo možné znova zabrániť krvácaniam alebo ich regulovať pomocou KOGENATE Bayer a pacienti mohli pokračovať v profylaktickej liečbe vo forme udržiavacej liečby.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Analýza *in vivo* všetkých zaznamenaných uzdravených predtým liečených pacientov ukázala priemerné zvýšenie KOGENATE Bayer o 2 % na IU/kg telesnej hmotnosti. Tento výsledok je podobný hodnotám zaznamenaným pre faktor VIII získaný z ľudskej plazmy.

### Distribúcia a eliminácia

Po podaní KOGENATE Bayer klesala najvyššia aktivita faktora VIII s dvojfázovým exponenciálnym poklesom s priemerným terminálnym polčasom približne 15 hodín. Je podobná s faktorom VIII získaným z plazmy, ktorý má priemerný terminálny polčas približne 13 hodín. Ďalšími

farmakokinetickými parametrami pre injekciu KOGENATE Bayer vo forme bolusu sú: stredný čas predĺženia [MRT (0 - 48)], ktorý je približne 22 hodín a klírens, ktorý je asi 160 ml/hod. Priemerný bazálny klírens u 14 dospelých pacientov, ktorí podstúpili veľké chirurgické výkony s kontinuálnou infúziou je 188 ml/h, čo zodpovedá 3,0 ml/h/kg (rozsah 1,6 - 4,6 ml/h/kg).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dokonca ani dávky niekoľkokrát prevyšujúce odporúčanú klinickú dávku (súvisiace s telesnou hmotnosťou) nepreukázali žiadne akútne alebo subakútne toxické účinky KOGENATE Bayer na laboratórnych zvieratách (myš, potkan, králik a pes).

Špecifické štúdie reprodukčnej toxicity, chronickej toxicity a karcinogénneho potenciálu po opakovanom podávaní alfaoktokogu sa neuskutočnili z dôvodu imunitnej reakcie na heterológne proteíny u všetkých neľudských druhov cicavcov.

S KOGENATE Bayer sa nevykonali žiadne štúdie mutagénneho potenciálu, pretože u predchodcu lieku KOGENATE Bayer sa nezistil *in vitro* alebo *in vivo* žiadny mutagénny potenciál.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Prášok

Glycín  
Chlorid sodný  
Chlorid vápenatý  
Histidín  
Polysorbát 80  
Sacharóza

#### Rozpúšťadlo

Voda na injekciu

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Na rekonštitúciu a aplikáciu injekcie sa môžu použiť len dodávané komponenty (injekčná liekovka s práškom so systémom Bio-Set, naplnená injekčná striekačka obsahujúca rozpúšťadlo a venepunkčný set), pretože môže dôjsť ku zlyhaniu liečby v dôsledku adsorpcie ľudského koagulačného faktora VIII na vnútorný povrch niektorého infúzneho zariadenia.

### 6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Po rekonštitúcii sa má liek z mikrobiologického hľadiska ihneď použiť. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávania lieku pripraveného na použitie a podmienky pred jeho použitím zodpovedá používateľ.

Počas štúdií *in vitro* sa však pri používaní PVC vakov na kontinuálnu infúziu dokázala chemická a fyzikálna stabilita počas 24 hodín pri teplote 30°C. Po rekonštitúcii bola chemická a fyzikálna stabilita dokázaná počas 3 hodín u *in vitro* štúdií.

Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajúte v mrazničke. Injekčnú liekovku a naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

Liek uchovávaný počas jeho celkového 30-mesačného času použiteľnosti vo vonkajšom obale sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) obmedzený čas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti lieku na konci tohto 12 mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie sa musí uviesť na vonkajšiu škatuľku.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Každé balenie KOGENATE Bayer obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku plus systém Bio-Set obsahujúcu prášok (10 ml injekčná liekovka z číreho skla typ 1 so zátkou zo halogénbutylovej gumovej zmesi bez obsahu latexu a s prepúšťacím systémom s ochranným viečkom [Bio-Set])
- jednu naplnenú injekčnú striekačku s 2,5 ml (na 250 IU, 500 IU a 1000 IU) alebo 5 ml (na 2000 IU a 3000 IU) rozpúšťadla (valec injekčnej striekačky z číreho skla typu 1 so zátkou zo brómbutylovej gumovej zmesi bez obsahu latexu)
- piest pre injekčnú striekačku
- jednu súpravu na intravenózne podanie
- dva tampóny na jednorazové použitie napustené alkoholom
- dva suché tampóny
- dve náplasti

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie sú obsiahnuté v písomnej informácii pre používateľa dodávanej s KOGENATE Bayer.

Rekonštituovaný liek je číry a bezfarebný roztok.

Prášok KOGENATE Bayer sa má rekonštituovať len s dodaným rozpúšťadlom (2,5 ml (na 250 IU, 500 IU a 1000 IU) alebo 5 ml (na 2000 IU a 3000 IU) vody na injekciu) v naplnenej injekčnej striekačke a integrovaným prepúšťacím systémom (Bio-Set). Na infúziu sa musí liek pripraviť za aseptických podmienok. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, túto zložku nepoužívajte.

Jemne krúžte injekčnou liekovkou až kým sa nerozpustí všetok prášok. Po rekonštitúcii je roztok číry. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte KOGENATE Bayer ak sú v roztoku viditeľné častice látky alebo zákal.

Po rekonštitúcii sa roztok natiahne späť do injekčnej striekačky. KOGENATE Bayer sa má rekonštituovať a podávať so zložkami dodanými v každom balení.

Rekonštituovaný liek sa musí pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtráciu možno dosiahnuť pomocou následných krokov na rekonštitúciu a/alebo podávanie podľa popisu v písomnej informácii pre používateľa dodanej s KOGENATE Bayer. Je dôležité použiť venepunkčnú sadu na podávanie dodanú s liekom, pretože obsahuje in-line filter. V situáciách, pri ktorých nemožno použiť dodanú venepunkčnú sadu (napr. pri podávaní infúzie cez hadičky na periférny alebo centrálny prístup), sa má použiť osobitný filter kompatibilný s KOGENATE Bayer. Tieto kompatibilné filtre sú adaptéry typu Luer z polyakrylátu zadovážené s integrovanou filtračnou jednotkou z polyamidu so sieťkou s veľkosťami oka 5 – 20 mikrometrov.

Venepunkčná sada dodaná s liekom sa nesmie používať na odoberanie krvi, pretože obsahuje in-line filter. Ak sa pred podaním infúzie musí odobrať krv, použite sadu na podávanie bez obsahu filtra, potom cez injekčný filter podajte KOGENATE Bayer.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa použitia KOGENATE Bayer a kompatibility osobitných filtrov kontaktujte Bayer AG.

Len na jednorazové použitie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 04. august 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. august 2010

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

KOGENATE Bayer 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.  
KOGENATE Bayer 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.  
KOGENATE Bayer 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.  
KOGENATE Bayer 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.  
KOGENATE Bayer 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje nominálne 250/500/1000/2000/3000 IU ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).

Ľudský koagulačný faktor VIII je vyrobený rekombinantnou DNA technológiou (rDNA) v obličkových bunkách mláďat škrečkov obsahujúcich gén ľudského faktora VIII.

- Jeden ml KOGENATE Bayer 250 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 100 IU (250 IU / 2,5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).
- Jeden ml KOGENATE Bayer 500 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 200 IU (500 IU / 2,5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).
- Jeden ml KOGENATE Bayer 1000 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).
- Jeden ml KOGENATE Bayer 2000 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 400 IU (2000 IU / 5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).
- Jeden ml KOGENATE Bayer 3000 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 600 IU (3000 IU / 5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokogu).

Účinnosť (IU) je stanovená použitím jednostupňovej skúšky zrážavosti podľa štandardu FDA Mega, ktorý bol kalibrovaný ku štandardu WHO v medzinárodných jednotkách (IU).

Špecifická aktivita KOGENATE Bayer je približne 4000 IU/mg bielkoviny.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (adaptér na injekčnú liekovku).

Prášok: suchý biely až slabo žltý prášok alebo hmota.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu, číry, bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Tento liek neobsahuje von Willebrandov faktor a nie je preto indikovaný na von Willebrandovu chorobu.

Tento liek je indikovaný pre dospelých, dospievajúcich a deti všetkých vekových kategórií.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má vykonávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofilie.

### Dávkovanie

Počet jednotiek podaného faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré sú odvodené od súčasného štandardu WHO pre lieky s obsahom faktora VIII. Plazmatická aktivita faktora VIII sa vyjadruje buď v percentách (vzťahujúcich sa k normálnej ľudskej plazme) alebo v medzinárodných jednotkách (odvodených od medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Aktivita jednej medzinárodnej jednotky (IU) faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII nachádzajúcim sa v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

### *Individualizovaná liečba*

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 medzinárodná jednotka (IU) faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktora VIII o 1,5 % až 2,5 % normálnej aktivity. Požadovaná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

I. 
$$\text{Požadované IU} = \text{telesná hmotnosť (kg)} \times \text{požadované zvýšenie faktora VIII (\% normálnej hladiny)} \times 0,5$$

II. 
$$\text{Očakávané zvýšenie faktora VIII (\% normálnej hladiny)} = \frac{2 \times \text{podané IU}}{\text{telesná hmotnosť (kg)}}$$

Dávka, frekvencia a dĺžka substitučnej terapie sa musí individuálne prispôbiť potrebám pacienta (telesná hmotnosť, závažnosť poruchy hemostatickej funkcie, miesto a miera krvácania, prítomnosť inhibítorov a požadovaná hladina faktora VIII).

Nasledovná tabuľka poskytuje usmernenia pre minimálne hladiny faktora VIII v krvi. V prípade uvedených hemoragických udalostí nesmie aktivita faktora VIII za príslušné obdobie klesnúť pod danú hladinu (v % normálnej hladiny):

**Tabuľka 1: Návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch**

Stupeň hemorágie/Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktora VIII (%) (IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ Dĺžka liečby (dni)
<b>Hemorágia</b>		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo ústnej dutiny	20 - 40	Opakujte každých 12 až 24 hodín. Minimálne 1 deň, až kým sa krvácanie prejavované bolesťou nezastaví alebo sa nedosiahne zahojenie.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm	30 - 60	Infúziu opakujte každých 12 - 24 hodín počas 3 – 4 dní alebo dlhšie, až kým bolesť a akútna slabosť nevyzniknú.
Život ohrozujúce hemorágie (ako je intrakraniálne krvácanie, krvácanie do hrdla, závažné krvácanie do brušnej dutiny)	60 - 100	Infúziu opakujte každých 8 až 24 hodín, až kým ohrozenie nevyznikne.
<b>Chirurgický výkon</b>		
<i>Malý</i> vrátane extrakcie zubu	30 - 60	Každých 24 hodín, minimálne 1 deň, až kým sa nedosiahne zahojenie.
<i>Veľký</i>	80 - 100 (pred a po operácii)	a) Infúzie vo forme bolusu Infúziu opakujte každých 8 - 24 hodín, až kým sa rana primerane zahojí, potom pokračujte v liečbe minimálne ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl). b) Kontinuálna infúzia Predoperačne zvýšte aktivitu faktora VIII úvodnou infúziou vo forme bolusu, následne okamžite pokračujte kontinuálnou infúziou (v IU/kg/h), upravenou v závislosti od pacientovho denného klirensu a od požadovaných hladín faktora VIII minimálne ďalších 7 dní.

Podané množstvo a frekvencia podávania sa má vždy prispôsobiť klinickej účinnosti v jednotlivom prípade. Za určitých okolností môžu byť potrebné vyššie dávky než tie, ktoré sú vypočítané, najmä v prípade začiatkovej dávky.

V priebehu liečby sa odporúča príslušné stanovenie hladín faktora VIII, aby sa určila podávaná dávka a frekvencia opakovania infúzií. Presné sledovanie substituenej liečby pomocou analýzy koagulácie (aktivita faktora VIII v plazme) je nevyhnutné najmä v prípade veľkých chirurgických výkonov. Odpoveď jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môže líšiť, čím sa prejavujú rôzne biologické polčasy a zlepšenia.



### *Kontinuálna infúzia*

Na výpočet rýchlosti úvodnej infúzie možno získať klírens pomocou predoperačnej rozpadovej krivky alebo sa rýchlosť určí z priemernej populačnej hodnoty (3,0 - 3,5 ml/h/kg) a následne sa podľa priebehu upravuje.

Rýchlosť infúzie (v IU/kg/h) = klírens (v ml/h/kg) × požadovaná hladina faktora VIII (v IU/ml).

Použitie ambulantných púmp s PVC rezervoárom potvrdilo klinickú a *in vitro* stabilitu kontinuálnej infúzie. KOGENATE Bayer obsahuje nízke množstvo polysorbátu-80, ako pomocnej látky, o ktorej je známe, že zvyšuje rýchlosť uvoľňovania di-(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) z polyvinylchloridových (PVC) materiálov. Pri podávaní kontinuálnej infúzie sa to má zohľadniť.

### *Profylaxia*

Pri dlhodobej profylaxii krvácania u pacientov so závažnou hemofiáliou A sa majú podávať dávky 20 až 40 IU KOGENATE Bayer na kg telesnej hmotnosti v intervaloch 2 až 3 dní.

V niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie dávkové intervaly alebo vyššie dávky.

### *Osobitné skupiny pacientov*

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť KOGENATE Bayer boli stanovené u detí všetkých vekových kategórií. Údaje boli získané z klinických štúdií u 61 detí mladších ako 6 rokov a v neintervenčných štúdiách u detí vo všetkých vekových skupinách.

#### *Pacienti s inhibítormi*

U pacientov sa má sledovať vznik inhibítorov faktora VIII. Ak sa nedosiahnu očakávané hladiny aktivity plazmatického faktora VIII alebo ak sa krvácanie nezastaví príslušnou dávkou, má sa vykonať analýza na určenie prítomnosti inhibítora faktora VIII. Ak je inhibítor prítomný v hladinách nižších než 10 jednotiek Bethesda (BU) na ml, môže podanie dodatočného rekombinantného koagulačného faktora VIII zneutralizovať inhibítor a umožniť plynulú klinicky účinnú terapiu s KOGENATE Bayer. V prítomnosti inhibítora sú však požadované dávky premenlivé a musia sa upravovať podľa klinickej odpovede a monitorovania aktivity plazmatického faktora VIII. U pacientov s titrami inhibítora nad 10 BU alebo s vysokou anamnestickou odpoveďou sa musí zvážiť použitie (aktivovaného) koncentráту protrombínového komplexu (PCC) alebo liekov s rekombinantným aktivovaným faktorom VII (rFVIIa). Tieto terapie má riadiť lekár so skúsenosťami s liečbou pacientov s hemofiáliou.

### Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

KOGENATE Bayer sa má aplikovať intravenózne počas 2 až 5 minút. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa komfortu pacienta (maximálna rýchlosť injekcie: 2 ml/min).

### *Kontinuálna infúzia*

KOGENATE Bayer sa môže podávať kontinuálnou infúziou. Rýchlosť podávania infúzie sa má vypočítať na základe klírnsu a požadovanej hladiny faktora VIII.

Príklad: pre pacienta s hmotnosťou 75 kg a s klírnsom 3 ml/h/kg bude na dosiahnutie 100 % hladiny faktora VIII úvodná rýchlosť infúzie 3 IU/h/kg. Na výpočet ml/h vynásobte rýchlosť infúzie v IU/h/kg s kg telesnej hmotnosti/koncentrácia roztoku (IU/ml).

**Tabuľka 2: Príklad na výpočet rýchlosti infúzie na kontinuálnu infúziu po úvodnej bolusovej injekcii**

	Požadovaná hladina FVIII	Rýchlosť infúzie IU/h/kg	Rýchlosť infúzie pre 75 kg pacienta ml/h		
Klírens: 3 ml/h/kg			Koncentrácie roztoku rFVIII 100 IU/ml 200 IU/ml 400 IU/ml		
	100 % (1 IU/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60 % (0,6 IU/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40 % (0,4 IU/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Pri stavoch so zrýchleným klírensom počas závažných krvácaní alebo pri masívnom poškodení tkaniva počas chirurgických výkonov môžu byť nutné vyššie rýchlosti infúzie.

Po úvodnej 24 hodinovej kontinuálnej infúzii sa má každý deň vypočítať klírens s použitím rovnice rovnovážneho stavu s nameranou hladinou FVIII a rýchlosťou infúzie použitím nasledovnej rovnice: klírens = rýchlosť infúzie/aktuálna hladina faktora VIII.

Počas kontinuálnej infúzie sa majú infúzne vaky vymeniť každých 24 hodín.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a písomnú informáciu pre používateľa.

#### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známe alergické reakcia na myšiu alebo škrečí proteín.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Precitlivenosť

V súvislosti s používaním lieku KOGENATE Bayer sú možné reakcie z precitlivenosti alergického typu. Liek obsahuje stopy proteínov z myši, škrečkov a humánných proteínov iných ako je faktor VIII (pozri časť 5.1).

Ak sa vyskytnú symptómy precitlivenosti, pacientom sa má odporučiť, aby okamžite ukončili používanie tohto lieku a obrátili sa na svojho lekára.

Pacientov treba informovať o skorých prejavoch reakcií z precitlivenosti, ako sú napríklad žihľavka, nevoľnosť, generalizovaná urtikária, tlak na hrudi, sipot, hypotenzia a anafylaxia.

V prípade šoku sa musí okamžite vykonať štandardná protišoková liečba.

##### Inhibítory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofíliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu *Bethesda Units*) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibítory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nízky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z jedného lieku na iný boli pozorne sledovaní na vznik inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofilie a s inhibítormi faktora VIII.

### Kontinuálna infúzia

V klinickej štúdií zameranej na použitie kontinuálnej infúzie pri chirurgických výkonoch sa na prevenciu tromboflebitídy v mieste infúzie použil heparín ako pri iných dlhotrvajúcich intravenózných infúziách.

### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej než 1 mmol sodíka (23 mg) na injekčnú liekovku, t.j. v podstate „neobsahuje sodík“.

### Kardiovaskulárne udalosti

U hemofilických pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo ochoreniami môže existovať rovnaké riziko rozvoja kardiovaskulárných udalostí ako u nehemofilických pacientov, pokiaľ bola zrážanlivosť normalizovaná liečbou pomocou FVIII. Zvýšenie hladín faktora VIII po aplikácii, a to najmä pri existujúcich kardiovaskulárných rizikových faktoroch, by mohol ohroziť pacienta prinajmenšom rovnakým rizikom upchatia ciev alebo infarktu myokardu, ako je tomu u nehemofilickej populácie. Preto sa majú u pacientov posudzovať a monitorovať kardiovaskulárne rizikové faktory.

### Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak sa vyžaduje zariadenie na centrálny venózný prístup (CVAD), má sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, bakterémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

### Zaznamenávanie údajov

Dôrazne sa odporúča pri každom podaní lieku KOGENATE Bayer pacientovi zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku, aby sa zachovala väzba medzi pacientom a šaržou lieku.

### Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre dospelých aj deti.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neboli hlásené žiadne interakcie KOGENATE Bayer s inými liekmi.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Reprodukčné štúdie na zvieratách sa s KOGENATE Bayer neuskutočnili.

## Gravidita a laktácia

Na základe zriedkavého výskytu hemofílie A u žien nie sú dostupné skúsenosti týkajúce sa používania KOGENATE Bayer počas gravidity a laktácie. KOGENATE Bayer sa má preto používať počas gravidity a laktácie, iba ak je to jasne určené.

## Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

KOGENATE Bayer nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

V spojitosti s liekmi obsahujúcimi rekombinantný faktor VIII sa pozorovali reakcie z precitlivenosti alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a štípanie v mieste podania infúzie, triašku, návaly tepla, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na hrudi, brnenie, vracanie, sipot), ktoré môžu v niektorých prípadoch prejsť až do závažnej anafylaxie (vrátane šoku). Časté môžu byť najmä kožné reakcie, pričom rozvinutie do závažnej anafylaxie (vrátane šoku) sa považuje za vzácne.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane KOGENATE Bayer, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibitory). Ak sa takého inhibitory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofílie.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka uvedená nižšie zodpovedá klasifikácii orgánových systémov MedDRA (trieda orgánových systémov a preferovaný pojem miery výskytu).

Frekvencie výskytu boli vyhodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté: ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 3: Frekvencia nežiaducich liekových reakcií**

MedDRA štandard Trieda orgánových systémov	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé/ neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII (PUP)*		Inhibícia faktora VIII (PTP)*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Reakcie v mieste podania infúzie		Horúčkovitá reakcia súvisiaca s infúziou (pyrexia)	
Poruchy imunitného systému		Reakcie precitlivosti súvisiace s kožou (pruritus, žihľavka a vyrážka)		Systémové reakcie precitlivosti (vrátane anafylaktickej reakcie, nevoľnosti, abnormálneho krvného tlaku a závratu)	
Poruchy nervového systému					Dysgeúzia

\*Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (*previously-treated patients*), PUP = predtým neliečení pacienti (*previously-untreated patients*)

#### *Pediatrická populácia*

Predpokladá sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú rovnaké ako vo všetkých populačných skupinách s výnimkou tvorby inhibítora.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

#### **4.9 Predávkovanie**

Nehlásili sa žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká, krvný koagulačný faktor VIII, ATC kód: B02B D02.

## Mechanizmus účinku

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora (vWF) sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a vWF) s rôznymi fyziologickými funkciami. Po aplikácii pacientovi s hemofiliou sa faktor VIII viaže na vWF v krvnom obehú pacienta. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, ktorý urýchľuje konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X mení protrombín na trombín. Trombín potom mení fibrinogén na fibrín a môže dôjsť k vytvoreniu zrazeniny. Hemofília A je pohlavne viazané dedičné ochorenie zrážavosti krvi spôsobené zníženou hladinou faktora VIII:C, následkom čoho dochádza k profúznemu krvácaniu do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, buď spontánnemu alebo ako následok náhodného úrazu alebo chirurgického výkonu. Substitučnou liečbou sa hladiny faktora VIII v plazme zvýšia, čím sa umožní prechodná korekcia nedostatku faktora a korekcia tendencie ku krvácaniu.

## Farmakodynamické účinky

Určovanie aktivovaného parciálneho trombotoplastínového času (aPTT) je konvenčná skúšobná metóda *in vitro* biologickej aktivity faktora VIII. aPPT je u všetkých hemofilikov predĺžený. Stupeň a trvanie normalizácie aPTT pozorované po podaní KOGENATE Bayer je podobné výsledkom dosiahnutým s faktorom VIII získaným z ľudskej plazmy.

## Kontinuálna infúzia

V klinickej štúdií vykonávanej u dospelých pacientov s hemofiliou A, ktorí podstúpili rozsiahly chirurgický zákrok, bolo preukázané, že KOGENATE Bayer možno použiť na kontinuálnu infúziu pri chirurgických zákrokoch (pred operáciou, počas operácie aj po nej). V tejto štúdií sa na prevenciu tromboflebitídy v mieste infúzie používal heparín rovnako ako pri akýchkoľvek iných dlhodobých kontinuálnych infúziách.

## Precitlivenosť

Počas štúdií sa u žiadneho pacienta nevyvinuli klinicky významné titre protilátok proti stopovým množstvám myšacích a škrečích bielkovín nachádzajúcich sa v lieku. U niektorých pacientov s predispozíciou však existuje možnosť alergických reakcií na zložky, napr. na stopové množstvo myšacej a škrečej bielkoviny v lieku (pozri časti 4.3 a 4.4).

## Vyvolanie imunitnej znášanlivosti (ITI)

Údaje o vyvolaní imunitnej znášanlivosti sa získavali u pacientov s hemofiliou A, u ktorých sa vyvinuli inhibítory na FVIII. U 40 pacientov bola vykonaná retrospektívna kontrola a 39 pacientov bolo zahrnutých do perspektívnej klinickej štúdie iniciovanej skúšajúcim lekárom. Údaje ukazujú, že KOGENATE Bayer sa používal na vyvolanie imunitnej znášanlivosti. U pacientov, kde po dosiahnutí imunitnej znášanlivosti bolo možné znova zabrániť krvácaniam alebo ich regulovať pomocou KOGENATE Bayer a pacienti mohli pokračovať v profylaktickej liečbe vo forme udržiavacej liečby.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Analýza *in vivo* všetkých zaznamenaných uzdravených predtým liečených pacientov ukázala priemerné zvýšenie KOGENATE Bayer o 2 % na IU/kg telesnej hmotnosti. Tento výsledok je podobný hodnotám zaznamenaným pre faktor VIII získaný z ľudskej plazmy.

### Distribúcia a eliminácia

Po podaní KOGENATE Bayer klesala najvyššia aktivita faktora VIII s dvojfázovým exponenciálnym poklesom s priemerným terminálnym polčasom približne 15 hodín. Je podobná s faktorom VIII získaným z plazmy, ktorý má priemerný terminálny polčas približne 13 hodín. Ďalšími

farmakokinetickými parametrami pre injekciu KOGENATE Bayer vo forme bolusu sú: stredný čas predĺženia [MRT (0 - 48)], ktorý je približne 22 hodín a klírens, ktorý je asi 160 ml/hod. Priemerný bazálny klírens u 14 dospelých pacientov, ktorí podstúpili veľké chirurgické výkony s kontinuálnou infúziou je 188 ml/h, čo zodpovedá 3,0 ml/h/kg (rozsah 1,6 - 4,6 ml/h/kg).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dokonca ani dávky niekoľkokrát prevyšujúce odporúčanú klinickú dávku (súvisiace s telesnou hmotnosťou) nepreukázali žiadne akútne alebo subakútne toxické účinky KOGENATE Bayer na laboratórnych zvieratách (myš, potkan, králik a pes).

Špecifické štúdie reprodukčnej toxicity, chronickej toxicity a karcinogénneho potenciálu po opakovanom podávaní alfaoktokogu sa neuskutočnili z dôvodu imunitnej reakcie na heterológne proteíny u všetkých neľudských druhov cicavcov.

S KOGENATE Bayer sa nevykonali žiadne štúdie mutagénneho potenciálu, pretože u predchodcu lieku KOGENATE Bayer sa nezistil *in vitro* alebo *in vivo* žiadny mutagénny potenciál.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Prášok

Glycín  
Chlorid sodný  
Chlorid vápenatý  
Histidín  
Polysorbát 80  
Sacharóza

#### Rozpúšťadlo

Voda na injekciu

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Na rekonštitúciu a aplikáciu injekcie sa môžu použiť len dodávané komponenty (adaptér injekčnej liekovky, naplnená injekčná striekačka obsahujúca rozpúšťadlo a venepunkčný set), pretože môže dôjsť ku zlyhaniu liečby v dôsledku adsorpcie ľudského koagulačného faktora VIII na vnútorný povrch niektorého infúzneho zariadenia.

### 6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

Po rekonštitúcii sa má liek z mikrobiologického hľadiska ihneď použiť. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávania lieku pripraveného na použitie a podmienky pred jeho použitím zodpovedá používateľ.

Počas štúdií *in vitro* sa však pri používaní PVC vakov na kontinuálnu infúziu dokázala chemická a fyzikálna stabilita počas 24 hodín pri teplote 30°C. Po rekonštitúcii bola chemická a fyzikálna stabilita dokázaná počas 3 hodín u *in vitro* štúdií.

Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajúte v mrazničke. Injekčnú liekovku a naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale, na ochranu pred svetlom.

Liek uchovávaný počas jeho celkového 30-mesačného času použiteľnosti vo vonkajšom obale sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) obmedzený čas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti lieku na konci tohto 12 mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie sa musí uviesť na vonkajšiu škatuľku.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu

Každé balenie KOGENATE Bayer obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku s práškom (10 ml injekčná liekovka z číreho skl typ 1 a so zátkou zo halogénbutylovej gumovej zmesi a hliníkové tesnenie)
- jednu naplnenú injekčnú striekačku s 2,5 ml (na 250 IU, 500 IU a 1000 IU) alebo 5 ml (na 2000 IU a 3000 IU) rozpúšťadla (valec striekačky z číreho skla typ 1 so zátkou zo brómbutylovej gumovej zmesi bez obsahu latexu)
- piest na injekčnú striekačku
- adaptér injekčnej liekovky
- jednu súpravu na intravenózne podanie
- dva tampóny na jednorazové použitie napustené alkoholom
- dva suché tampóny
- dve náplasti

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie sú obsiahnuté v písomnej informácii pre používateľa dodávanej s KOGENATE Bayer.

Rekonštituovaný liek je číry a bezfarebný roztok.

Prášok KOGENATE Bayer sa má rekonštituovať len s dodaným rozpúšťadlom (2,5 ml (na 250 IU, 500 IU a 1000 IU) alebo 5 ml (na 2000 IU a 3000 IU) vody na injekciu) v naplnenej injekčnej striekačke a adaptérom injekčnej liekovky. Na infúziu sa musí liek pripraviť za aseptických podmienok. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, túto zložku nepoužívajte. Jemne krúžte injekčnou liekovkou až kým sa nerozpustí všetok prášok. Po rekonštitúcii je roztok číry. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte KOGENATE Bayer, ak sú v roztoku viditeľné častice látky alebo zákal.

Po rekonštitúcii sa roztok natiahne späť do injekčnej striekačky. KOGENATE Bayer sa má rekonštituovať a podávať so zložkami dodanými v každom balení.

Rekonštituovaný liek sa musí pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtrácia sa dosiahne pomocou použitia adaptéra injekčnej liekovky.

Len na jednorazové použitie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.



## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 04. august 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. august 2010

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva

Bayer Corporation (držiteľ licencie)  
Bayer HealthCare LLC  
800 Dwight Way  
Berkeley, CA 94710  
USA

### Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUĽKA – NA SYSTÉM BIO-SET

#### 1. NÁZOV LIEKU

KOGENATE Bayer 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
KOGENATE Bayer 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
KOGENATE Bayer 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
KOGENATE Bayer 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
KOGENATE Bayer 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

KOGENATE Bayer 250 IU obsahuje (250 IU/2,5 ml) = 100 IU alfaoktokogu v ml po rekonštitúcii.  
KOGENATE Bayer 500 IU obsahuje (500 IU/2,5 ml) = 200 IU alfaoktokogu v ml po rekonštitúcii.  
KOGENATE Bayer 1000 IU obsahuje (1 000 IU/2,5 ml) = 400 IU alfaoktokogu v ml po rekonštitúcii.  
KOGENATE Bayer 2000 IU obsahuje (2 000 IU/5 ml) = 400 IU alfaoktokogu v ml po rekonštitúcii.  
KOGENATE Bayer 3000 IU obsahuje (3 000 IU/5 ml) = 600 IU alfaoktokogu v ml po rekonštitúcii.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidín, polysorbát 80, sacharóza.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

##### **Systém Bio-Set:**

- 1 injekčná liekovka so systémom Bio-Set s práškom na injekčný roztok.
- 1 naplnená injekčná striekačka s 2,5 ml alebo 5 ml vody na injekciu a samostatným piestom.
- 1 súpravu na intravenózne podanie
- 2 tampóny na jednorazové použitie napustené alkoholom
- 2 suché tampóny
- 2 náplasti

#### 5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na vnútrožilové použitie, len na jednorazové podanie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

EXP (Koniec 12 mesačnej periódy, ak je uchovávaný pri izbovej teplote): .....

Nepoužívajte po tomto dátume.

Možno uchovávať pri teplotách do 25 °C po dobu maximálne 12 mesiacov až do dátumu expirácie uvedenom na označení obalu. Na škatuľku zaznamenajte nový dátum expirácie. Po rekonštitúcii sa musí liek použiť najneskôr do 3 hodín. Po rekonštitúcii neuchováajte v chladničke.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchováajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchováajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku a naplnenú injekčnú striekačku uchováajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

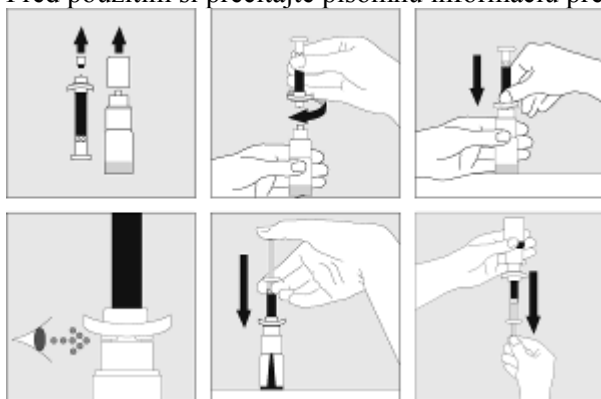
**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.



## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

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

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:  
SN:  
NN:



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATUĽKA – NA ADAPTÉR NA INJEKČNÚ LIEKOVKU

#### 1. NÁZOV LIEKU

KOGENATE Bayer 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
KOGENATE Bayer 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
KOGENATE Bayer 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
KOGENATE Bayer 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
KOGENATE Bayer 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

KOGENATE Bayer 250 IU obsahuje (250 IU/2,5 ml) = 100 IU alfaoktokogu v ml po rekonštitúcii.  
KOGENATE Bayer 500 IU obsahuje (500 IU/2,5 ml) = 200 IU alfaoktokogu v ml po rekonštitúcii.  
KOGENATE Bayer 1000 IU obsahuje (1 000 IU/2,5 ml) = 400 IU alfaoktokogu v ml po rekonštitúcii.  
KOGENATE Bayer 2000 IU obsahuje (2 000 IU/5 ml) = 400 IU alfaoktokogu v ml po rekonštitúcii.  
KOGENATE Bayer 3000 IU obsahuje (3 000 IU/5 ml) = 600 IU alfaoktokogu v ml po rekonštitúcii.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidín, polysorbát 80, sacharóza.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

##### Adaptér na injekčnú liekovku:

1 injekčná liekovka s práškom určeným na rozpustenie a následnú injekciu.  
1 naplnená injekčná striekačka s 2,5 ml alebo 5 ml vody na injekciu a samostatným piestom.  
1 adaptér injekčnej liekovky  
1 súpravu na intravenózne podanie  
2 tampóny na jednorazové použitie napustené alkoholom  
2 suché tampóny  
2 náplasti

#### 5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na vnútrožilové použitie, len na jednorazové podanie.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

EXP (Koniec 12 mesačnej periódy, ak je uchovávaný pri izbovej teplote): .....

Nepoužívajte po tomto dátume.

Možno uchovávať pri teplotách do 25 °C po dobu maximálne 12 mesiacov až do dátumu expirácie uvedenom na označení obalu. Na škatuľku zaznamenajte nový dátum expirácie. Po rekonštitúcii sa musí liek použiť najneskôr do 3 hodín. Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku a naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

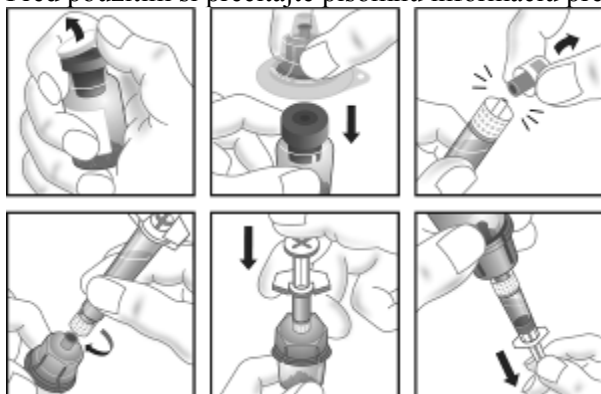
**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKOV**

Č. šarže

#### 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

#### 15. POKYNY NA POUŽITIE

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.



#### 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

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

#### 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

#### 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
INJEKČNÁ LIEKOVKA S PRÁŠKOM NA INJEKČNÝ ROZTOK**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA**

KOGENATE Bayer 250 IU prášok na injekčný roztok  
KOGENATE Bayer 500 IU prášok na injekčný roztok  
KOGENATE Bayer 1000 IU prášok na injekčný roztok  
KOGENATE Bayer 2000 IU prášok na injekčný roztok  
KOGENATE Bayer 3000 IU prášok na injekčný roztok

Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

Intravenózne použitie.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

250 IU (alfaoktokogu) (100 IU/ml po rekonštitúcii).  
500 IU (alfaoktokogu) (200 IU/ml po rekonštitúcii).  
1 000 IU (alfaoktokogu) (400 IU/ml po rekonštitúcii).  
2 000 IU (alfaoktokogu) (400 IU/ml po rekonštitúcii).  
3 000 IU (alfaoktokogu) (600 IU/ml po rekonštitúcii).

**6. INÉ**

Bayer-Logo

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA S 2,5 ml alebo 5 ml VODY NA INJEKCIU**

**1. NÁZOV LIEKU A AK JE TO NEVYHNUTNÉ, CESTA(CESTY) PODANIA**

Voda na injekciu

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

2,5 ml [na rekonštitúciu síl 250/500/1 000 IU]

5 ml [na rekonštitúciu síl 2 000/3 000 IU]

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**KOGENATE Bayer 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**KOGENATE Bayer 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**KOGENATE Bayer 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**KOGENATE Bayer 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**KOGENATE Bayer 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je KOGENATE Bayer a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete KOGENATE Bayer
3. Ako používať KOGENATE Bayer
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať KOGENATE Bayer
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### 1. Čo je KOGENATE Bayer a na čo sa používa

KOGENATE Bayer obsahuje liečivo rekombinantný ľudský faktor VIII (alfaoktokog).

KOGENATE Bayer sa používa na liečbu a profylaxiu krvácania u dospelých, dospievajúcich a detí všetkých vekových kategórií s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

Tento liek neobsahuje von Willebrandov faktor, a preto sa nemá používať na von Willebrandovu chorobu.

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete KOGENATE Bayer

**Nepoužívajte KOGENATE Bayer**

- ak ste alergický na alfaoktokog alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 a na konci časti 2).
- ak ste alergický na myšiu alebo škrečiu bielkovinu.

Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom.

**Upozornenia a opatrenia**

**Buďte zvlášť opatrní pri používaní KOGENATE Bayer a poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom, ak:**

- máte pocit napätia v hrudníku, točenie hlavy, nutkanie na vracanie alebo mdloby, alebo pociťujete závrat pri vstávaní, môžete mať zriedkavú závažnú náhlu alergickú reakciu (nazývanú anafylaktická reakcia) na tento liek. Ak toto nastane, okamžite **prerušte podávanie lieku** a vyhľadajte lekársku pomoc.
- vaše krvácanie nie je zastavené vašou zvyčajnou dávkou tohto lieku. Tvorba inhibítorov (protilátok) je známa komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť počas liečby všetkými liekmi s

faktom VIII. Tieto inhibítory, najmä vo veľkých množstvách, zabraňujú správne účinku liečby a vy alebo vaše dieťa budete starostlivo sledovaní, či sa tieto inhibítory vytvoria. Ak u vás alebo vášho dieťaťa nebude možné krvácanie dostať pomocou lieku KOGENATE Bayer pod kontrolu, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

- sa u vás už v minulosti vyvinul inhibítor faktora VIII a meníte lieky s obsahom faktora VIII, môžete mať riziko obnovy vášho inhibítora.
- vám povedali, že máte alebo vám hrozí ochorenie srdca.
- budete potrebovať zariadenie na centrálny žilový prístup (CVAD) na podanie KOGENATE Bayer. Môže u vás existovať riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, baktérií v krvi (bakterémia) a vytvorenia krvnej zrazeniny v krvnej cieve (trombóza) v mieste zavedenia katétra.

Váš lekár môže vykonať testy, aby sa uistil, že vaša súčasná dávka tohto lieku poskytuje primerané hladiny faktora VIII.

### **Iné lieky a KOGENATE Bayer**

Vzájomné pôsobenie s inými liekmi nie je známe. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Deti a dospievajúci**

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre pacientov všetkých vekových kategórií, dospelých aj deti.

### **Tehotenstvo, dojčenie a fertilita**

S fertilitou alebo používaním KOGENATE Bayer počas tehotenstva a dojčenia nie sú dispozícii žiadne skúsenosti. Preto ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

KOGENATE Bayer by nemal ovplyvňovať plodnosť u pacientov mužského ani ženského pohlavia, pretože liečivo, ktoré obsahuje, sa vyskytuje prirodzene v ľudskom tele.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nepozorovali sa žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **KOGENATE Bayer obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v injekčnej liekovke a je preto považovaný za v podstate „bez obsahu sodíka“.

### **Dokumentácia**

Pri každom použití KOGENATE Bayer sa odporúča zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku.

## **3. Ako používať KOGENATE Bayer**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto informácii alebo ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.



### *Liečba krvácania*

Váš lekár vypočíta dávku tohto lieku a ako často ho máte používať, aby sa dosiahla nevyhnutná úroveň aktivity faktora VIII vo vašej krvi. Lekár má vždy upraviť dávku a frekvenciu podávania podľa vašej individuálnej potreby. Dávka a frekvencia používania KOGENATE Bayer závisia od mnohých faktorov, ako napríklad:

- vaša telesná hmotnosť,
- závažnosť hemofilie,
- miesto krvácania a jeho závažnosť,
- či máte inhibítory a aký vysoký titer inhibítora máte,
- požadovaná hladina faktora VIII.

### *Prevenca krvácania*

Ak používate KOGENATE Bayer na prevenciu krvácania (profylaxiu), lekár vypočíta vašu dávku. Bude to zvyčajne v rozsahu 20 až 40 IU alfaoktokogu na kg telesnej hmotnosti, ktorý sa podáva každé 2 až 3 dni. V niektorých prípadoch, sa však najmä u mladších pacientov, môžu vyžadovať kratšie dávkovacie intervaly alebo vyššie dávky.

### *Laboratórne testy*

Dôrazne sa odporúča, aby sa vykonali príslušné laboratórne testy vašej plazmy vo vhodných intervaloch, aby sa zaistilo, že sa dosiahli a sú udržiavané primerané hladiny faktora VIII. Najmä pri veľkých operáciách sa musí vykonať dôsledné sledovanie substitučnej liečby pomocou koagulačnej analýzy.

### *Použitie u detí a dospievajúcich*

KOGENATE Bayer sa môže používať u detí všetkých vekových kategórií.

### *Ak krvácanie nie je zastavené*

Ak hladina faktora VIII nedosiahne vo vašej plazme očakávané hladiny alebo ak nie je krvácanie zastavené ani po zrejmej dostatočnej dávke, môžete mať vytvorené inhibítory faktora VIII. Lekár so skúsenosťami to musí preveriť.

Ak máte dojem, že účinok tohto lieku je priveľmi silný alebo priveľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi.

### *Pacienti s inhibítormi*

Ak vám lekár povedal, že sa u vás vytvorili inhibítory faktora VIII, možno bude potrebné, aby ste používali na zastavenie krvácania väčšie množstvo tohto lieku. Ak táto dávka nezastaví krvácanie, môže váš lekár zvážiť podanie ďalšieho lieku, koncentrátu faktora VIIa alebo koncentrátu (aktívovaného) protrombínového komplexu.

Tieto liečby majú predpisovať lekári so skúsenosťami so starostlivosťou o pacientov s hemofiliou A. Porozprávajte sa so svojim lekárom, ak chcete viac informácií.

Nezvyšujte dávku tohto lieku, ktorú používate na zastavenie krvácania, bez konzultácie so svojim lekárom.

### *Dĺžka liečby*

Váš lekár vám povie, ako často a v akých intervaloch sa má tento liek podávať.

Zvyčajne je substitučná liečba KOGENATE Bayer celoživotnou liečbou.

## **Ako sa KOGENATE Bayer podáva**

Tento liek je určený na injekčné podanie do žily počas 2 až 5 minút v závislosti od celkového objemu a vášho komfortu a má sa použiť do 3 hodín po rozpustení.

### *Ako sa KOGENATE Bayer pripravuje na podanie*

Používajte len položky (injekčná liekovka s práškom s viečkom Bio-Set, naplnená injekčná striekačka obsahujúca rozpúšťadlo a venepunkčný set), ktoré sú súčasťou každého balenia tohto lieku. Ak tieto zložky nemožno použiť, kontaktujte, prosím, svojho lekára. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, nepoužívajte ju.

Rozpustený liek musíte pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. **Filtráciu vykonávajúte** podľa pokynov na rozpúšťanie a/alebo podávanie popísaných nižšie. Použite dodanú venepunkčnú sadu, pretože obsahuje in-line filter. Ak nemôžete použiť dodanú venepunkčnú sadu, použite osobitný filter podľa pokynov vašej zdravotnej sestry alebo vášho lekára.

Dodanú venepunkčnú sadu nepoužívajte na odoberanie krvi, pretože obsahuje in-line filter. Ak musíte pred podaním infúzie odobrať krv, použite sadu na podávanie bez obsahu filtra, potom cez injekčný filter podajte tento liek. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa použitia tohto lieku a kompatibility osobitných filtrov, kontaktujte svojho lekára.

Tento liek sa **nesmie** miešať s inými infúznymi roztokmi. Nepoužívajte roztoky, v ktorých sú viditeľné častice alebo sú zakalené. Dodržujte presne pokyny svojho lekára a **podrobné pokyny na rozpustenie a podávanie uvedené na konci tejto písomnej informácie**.

**Ak použijete viac KOGENATE Bayer, ako máte:**

Nie sú zaznamenané žiadne príznaky predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII. Ak ste použili viac KOGENATE Bayer ako ste mali, informujte, prosím, svojho lekára.

**Ak zabudnete použiť KOGENATE Bayer:**

- Pokračujte okamžite s ďalšou dávkou a pokračujte v pravidelných intervaloch podľa pokynov svojho lekára.
- **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Ak chcete prestať používať KOGENATE Bayer**

**Neprestaňte** používať KOGENATE Bayer bez konzultácie so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Najzávažnejšími** vedľajšími účinkami sú **reakcie z precitlivenosti** alebo anafylaktický šok (zriedkavý vedľajší účinok).

Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, musí byť injekcia/infúzia **okamžite zastavená**.

**Obráťte sa okamžite na svojho lekára.**

U detí, ktoré zatiaľ neboli liečené liekmi s faktorom VIII, sa inhibičné protilátky môžu vytvárať veľmi často (viac než 1 z 10 pacientov) (pozri časť 2). Riziko je však menej časté (menej ako 1 zo 100 pacientov) u pacientov, ktorí boli faktorom VIII liečení v minulosti (viac ako 150 dní liečby). Vaše lieky alebo lieky vášho dieťaťa v takom prípade nemusia správne účinkovať a u vás alebo vášho dieťaťa sa môže objaviť trvalé krvácanie. V takom prípade musíte okamžite vyhľadať svojho lekára.

**Ďalšie možné vedľajšie účinky:**

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- vyrážka / svrbivá vyrážka
- miestne reakcie, kde si picháte liek (napr. pocit pálenia, prechodné sčervenenie).

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- reakcie precitlivosti vrátane závažnej náhlej alergickej reakcie (medzi ktoré môžu patriť žihľavka, nevoľnosť, urtikária, angioedém, triaška, návaly tepla, bolesť hlavy, letargia, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, nepokoj, tachykardia, brnenie alebo anafylaktický šok, zvieranie v hrudnej oblasti/ celkový pocit nepohody, závrat a nevoľnosť, i mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní)
- horúčka.

**Neznáme** (frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov):

- dysgeúzia (porucha chuti)

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných príznakov počas injekcie/infúzie:

- zvieranie v hrudnej oblasti/celkový pocit nepohody
- závrat
- mierna hypotenzia (mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní)
- nevoľnosť

môže to znamenať prvé príznaky precitlivosti a anafylaktickej reakcie.

Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, musí byť injekcia/infúzia **okamžite zastavená**.

**Prosím, obráťte sa okamžite na svojho lekára.**

#### *Reakcie z precitlivosti*

Počas klinických štúdií sa u žiadneho pacienta nevytvorili klinicky významné titry protilátok proti stopovému množstvu myšacej bielkoviny a škrečej bielkoviny prítomné v lieku. U niektorých pacientov s predispozíciou existuje možnosť alergických reakcií na substancie obsiahnuté v tomto lieku, napr. stopové množstvá myšacej a škrečej bielkoviny.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať KOGENATE Bayer**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek môžete uchovávať do dátumu expirácie uvedenom na označení obalu vo vonkajšom obale pri izbovej teplote (do 25 °C) počas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti tohto lieku na konci tohto 12-mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie musíte zaznamenať na vonkajší obal.

Po rozpustení roztok neuchovávajte v chladničke. Rekonštituovaný roztok sa musí použiť najneskôr do 3 hodín. Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

**Nepoužívajte** tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

**Nepoužívajte** tento liek ak spozorujete viditeľné častice alebo zakalenie roztoku.

**Nelikvidujte** lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo obsahuje KOGENATE Bayer

#### *Prášok*

**Liečivo** je ľudský koagulačný faktor VIII (alfaoktokog) vyrobený rekombinantnou DNA technológiou. Každá injekčná liekovka KOGENATE Bayer obsahuje nominálne 250, 500, 1 000, 2 000 alebo 3 000 IU alfaoktokogu.

**Ďalšie** zložky sú glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidín, polysorbát 80 a sacharóza (pozri koniec časti 2).

#### *Rozpúšťadlo*

Voda na injekciu

### Ako vyzerá KOGENATE Bayer a obsah balenia

KOGENATE Bayer sa dodáva vo forme prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok a je to suchý biely až svetlo žltý prášok alebo hmota. Naplnená injekčná striekačka obsahuje vodu na injekciu, ktorá sa použije na rozpustenie obsahu injekčnej liekovky. Po rozpustení je roztok číry. Zdravotnícke pomôcky potrebné na rozpustenie a podávanie sa dodávajú s každým balením tohto lieku.

Každé balenie KOGENATE Bayer obsahuje injekčnú liekovku s prepúšťacím systémom Bio-Set a naplnenú injekčnú striekačku so samostatným piestom a tiež venepunkčnú sadu (na podanie injekcie do žily), dva tampóny napustené alkoholom, dva suché tampóny a dve náplasti.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

### **Výrobca**

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

Ак потребujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: 359 02 81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  
Τηλ: +30-210-61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 2999313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39 02 397 81

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.  
Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358- 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom**

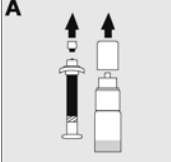
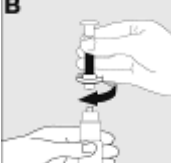
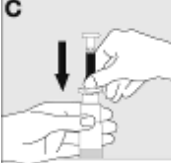
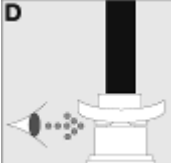
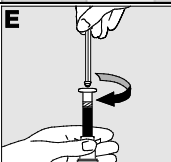
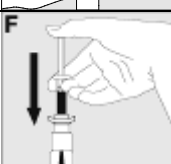
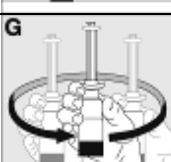
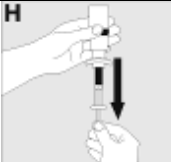
Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000



**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

**Podrobné pokyny na rozpúšťanie a podávanie KOGENATE Bayer pomocou injekčnej liekovky s rekonštitučným viečkom (systém Bio-Set):**

1. Umyte si dobre ruky mydlom a teplou vodou. Roztok sa musí pripraviť na čistom a suchom povrchu.	
2. Zahrievajte uzatvorenú injekčnú liekovku s práškom a injekčnú striekačku s rozpúšťadlom vo vašich rukách až kým nebudú také teplé ako vaše ruky. Materiál nemá byť teplejší než teplota tela (nesmie prekročiť 37 °C).	
3. Odstráňte viečko z injekčnej liekovky s práškom tak, že viečkom niekoľkokrát jemne pohnete na obe strany a súčasne ťaháte smerom hore. Vytiahnite zátku pripojenú k bielemu viečku z injekčnej striekačky (A).	
4. Jemne naskrutkujete injekčnú striekačku na injekčnú liekovku s práškom (B).	
5. Položte injekčnú liekovku na stabilný a nekĺzavý podklad a jednou rukou ju pevne držte. Potom silno zatlačte palcom a ukazovákom (C) na ochranný štítok na konci injekčnej striekačky, až sa štítok dotkne horného okraja rekonštitučného viečka (Bio-Set).	
Toto potvrdí, že sa celý systém aktivoval (D).	
6. Pripevnite piest k injekčnej striekačke tak, že ho naskrutkujete do gumovej zátky (E).	
7. Vstreknite roztok do injekčnej liekovky s práškom tak, že pomaly zatlačíte piest injekčnej striekačky smerom dolu (F).	
8. Rozpustíte prášok miernym krúžením injekčnou liekovkou (G). Injekčnú liekovku <b>netraste!</b> Pred použitím roztoku skontrolujte, či je prášok úplne rozpustený. Pred podaním vizuálne skontrolujte prítomnosť častíc a zmenu farby. <b>Nepoužívajte</b> roztoky, v ktorých sú viditeľné častice alebo sú zakalené.	
9. Obráťte injekčnú liekovku/striekačku a natiahnite roztok do injekčnej striekačky tak, že pomaly a plynulo vyťahujete piest z injekčnej striekačky (H). Skontrolujte, či sa celý obsah injekčnej liekovky premiestnil do injekčnej striekačky. Striekačku podržte kolmo a stlačte piest, aby v striekačke nezostal žiadny vzduch.	

10. Priložte škrtidlo na rameno. Určte miesto vpichu a očistite kožu tampónom napusteným alkoholom. Napichnete žilu a zaistite venepunkčnú sadu náplastou.	
11. Odskrutkujte injekčnú striekačku, aby sa oddelila injekčná liekovka ( <b>I</b> ).	
12. Naskrutkujte injekčnú striekačku k venepunkčnej sade v smere hodinových ručičiek a dbajte na to, aby sa do injekčnej striekačky nedostala žiadna krv ( <b>J</b> ).	
13. Odstráňte škrtidlo!	
14. Roztok podajte injekčne do žily počas 2 až 5 minút, pričom kontrolujte polohu ihly. Rýchlosť podávania injekcie sa má určiť podľa vášho komfortu, no nemá byť rýchlejšia než 2 ml za minútu.	
15. Ak je potrebná ďalšia dávka, odstráňte prázdnu injekčnú striekačku otáčaním proti smeru hodinových ručičiek. Rozpusťte potrebné množstvo lieku opakovaním krokov 2 – 9 s použitím novej injekčnej striekačky a pripojte ju k venepunkčnej sade.	
16. Ak nie je potrebná žiadna ďalšia dávka, odstráňte venepunkčnú sadu a injekčnú striekačku. Pridržte tampón pevne v mieste vpichu injekcie na natiahnutom ramene počas asi 2 minút. Nakoniec priložte na miesto vpichu malý tlakový obväz a zvažte, či je potrebná náplast.	

## Písomná informácia pre používateľa

**KOGENATE Bayer 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**KOGENATE Bayer 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**KOGENATE Bayer 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**KOGENATE Bayer 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**KOGENATE Bayer 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
Rekombinantný koagulačný faktor VIII (alfaoktokog)

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je KOGENATE Bayer a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete KOGENATE Bayer
3. Ako používať KOGENATE Bayer
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať KOGENATE Bayer
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### 1. Čo je KOGENATE Bayer a na čo sa používa

KOGENATE Bayer obsahuje liečivo rekombinantný ľudský faktor VIII (alfaoktokog).

KOGENATE Bayer sa používa na liečbu a profylaxiu krvácania u dospelých, dospievajúcich a detí všetkých vekových kategórií s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

Tento liek neobsahuje von Willebrandov faktor, a preto sa nemá používať na von Willebrandovu chorobu.

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete KOGENATE Bayer

**Nepoužívajte KOGENATE Bayer**

- ak ste alergický na alfaoktokog alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 a na konci časti 2).
- ak ste alergický na myšiu alebo škrečiu bielkovinu.

Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom.

**Upozornenia a opatrenia**

**Buďte zvlášť opatrní pri používaní KOGENATE Bayer a poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom, ak:**

- máte pocit napätia v hrudníku, točenie hlavy, nutkanie na vracanie alebo mdloby, alebo pociťujete závrat pri vstávaní, môžete mať zriedkavú závažnú náhlu alergickú reakciu (nazývanú anafylaktická reakcia) na tento liek. Ak toto nastane, okamžite **prerušte podávanie lieku** a vyhľadajte lekársku pomoc.
- vaše krvácanie nie je zastavené vašou zvyčajnou dávkou tohto lieku. Tvorba inhibítorov (protilátok) je známa komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť počas liečby všetkými liekmi s



faktom VIII. Tieto inhibítory, najmä vo veľkých množstvách, zabraňujú správne účinku liečby a vy alebo vaše dieťa budete starostlivo sledovaní, či sa tieto inhibítory vytvoria. Ak u vás alebo vášho dieťa nebude možné krvácanie dostať pomocou lieku KOGENATE Bayer pod kontrolu, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

- sa u vás už v minulosti vyvinul inhibítor faktora VIII a meníte lieky s obsahom faktora VIII, môžete mať riziko obnovy vášho inhibítora.
- vám povedali, že máte alebo vám hrozí ochorenie srdca.
- budete potrebovať zariadenie na centrálny žilový prístup (CVAD) na podanie KOGENATE Bayer. Môže u vás existovať riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, baktérií v krvi (bakterémia) a vytvorenia krvnej zrazeniny v krvnej cieve (trombóza) v mieste zavedenia katétra.

Váš lekár môže vykonať testy, aby sa uistil, že vaša súčasná dávka tohto lieku poskytuje primerané hladiny faktora VIII.

### **Iné lieky a KOGENATE Bayer**

Vzájomné pôsobenie s inými liekmi nie je známe. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Deti a dospievajúci**

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre pacientov všetkých vekových kategórií, dospelých aj deti.

### **Tehotenstvo, dojčenie a fertilita**

S fertilitou alebo používaním KOGENATE Bayer počas tehotenstva a dojčenia nie sú dispozícii žiadne skúsenosti. Preto ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

KOGENATE Bayer by nemal ovplyvňovať plodnosť u pacientov mužského ani ženského pohlavia, pretože liečivo, ktoré obsahuje, sa vyskytuje prirodzene v ľudskom tele.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nepozorovali sa žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **KOGENATE Bayer obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v injekčnej liekovke a je preto považovaný za v podstate „bez obsahu sodíka“.

### **Dokumentácia**

Pri každom použití KOGENATE Bayer sa odporúča zaznamenať názov a číslo šarže tohto lieku.

## **3. Ako používať KOGENATE Bayer**

- Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to uvedené v tejto informácii alebo ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

### *Liečba krvácania*

Váš lekár vypočíta dávku tohto lieku a ako často ho máte používať, aby sa dosiahla nevyhnutná úroveň aktivity faktora VIII vo vašej krvi. Lekár má vždy upraviť dávku a frekvenciu podávania podľa vašej individuálnej potreby. Dávka a frekvencia používania KOGENATE Bayer závisia od mnohých faktorov, ako napríklad:

- vaša telesná hmotnosť,
- závažnosť hemofilie,
- miesto krvácania a jeho závažnosť,
- či máte inhibítory a aký vysoký titer inhibítora máte,
- požadovaná hladina faktora VIII.

### *Prevenia krvácania*

Ak používate KOGENATE Bayer na prevenciu krvácania (profylaxiu), lekár vypočíta vašu dávku. Bude to zvyčajne v rozsahu 20 až 40 IU alfaoktokogu na kg telesnej hmotnosti, ktorý sa podáva každé 2 až 3 dni. V niektorých prípadoch, sa však najmä u mladších pacientov, môžu vyžadovať kratšie dávkovacie intervaly alebo vyššie dávky.

### *Laboratórne testy*

Dôrazne sa odporúča, aby sa vykonali príslušné laboratórne testy vašej plazmy vo vhodných intervaloch, aby sa zaistilo, že sa dosiahli a sú udržiavané primerané hladiny faktora VIII. Najmä pri veľkých operáciách sa musí vykonať dôsledné sledovanie substitučnej liečby pomocou koagulačnej analýzy.

### *Použitie u detí a dospievajúcich*

KOGENATE Bayer sa môže používať u detí všetkých vekových kategórií.

### *Ak krvácanie nie je zastavené*

Ak hladina faktora VIII nedosiahne vo vašej plazme očakávané hladiny alebo ak nie je krvácanie zastavené ani po zrejmej dostatočnej dávke, môžete mať vytvorené inhibítory faktora VIII. Lekár so skúsenosťami to musí preveriť.

Ak máte dojem, že účinok tohto lieku je priveľmi silný alebo priveľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi.

### *Pacienti s inhibítormi*

Ak vám lekár povedal, že sa u vás vytvorili inhibítory faktora VIII, možno bude potrebné, aby ste používali na zastavenie krvácania väčšie množstvo tohto lieku. Ak táto dávka nezastaví krvácanie, môže váš lekár zvážiť podanie ďalšieho lieku, koncentrátu faktora VIIa alebo koncentrátu (aktivovaného) protrombínového komplexu.

Tieto liečby majú predpisovať lekári so skúsenosťami so starostlivosťou o pacientov s hemofiliou A. Porozprávajte sa so svojim lekárom, ak chcete viac informácií.

Nezvyšujte dávku tohto lieku, ktorú používate na zastavenie krvácania, bez konzultácie so svojim lekárom.

### *Dĺžka liečby*

Váš lekár vám povie, ako často a v akých intervaloch sa má tento liek podávať. Zvyčajne je substitučná liečba KOGENATE Bayer celoživotnou liečbou.

## **Ako sa KOGENATE Bayer podáva**

Tento liek je určený na injekčné podanie do žily počas 2 až 5 minút v závislosti od celkového objemu a vášho komfortu a má sa použiť do 3 hodín po rozpustení.

### *Ako sa KOGENATE Bayer pripravuje na podanie*

Používajte len položky (adaptér na injekčnú liekovku, naplnená injekčná striekačka obsahujúca rozpúšťadlo a venepunkčný set), ktoré sú súčasťou každého balenia tohto lieku. Ak tieto zložky

nemožno použiť, kontaktujte, prosím, svojho lekára. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, nepoužívajte ju.

Rozpustený liek musíte pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. **Filtráciu vykonávajte pomocou adaptéra na injekčnú liekovku.**

Dodanú venepunkčnú sadu nepoužívajte na odoberanie krvi, pretože obsahuje in-line filter.

Tento liek sa **nesmie** miešať s inými infúznymi roztokmi. Nepoužívajte roztoky, v ktorých sú viditeľné častice alebo sú zakalené. Dodržujte presne pokyny svojho lekára a **podrobné pokyny na rozpustenie a podávanie uvedené na konci tejto písomnej informácie.**

#### **Ak použijete viac KOGENATE Bayer, ako máte:**

Nie sú zaznamenané žiadne príznaky predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII. Ak ste užili viac KOGENATE Bayer ako ste mali, informujte, prosím, svojho lekára.

#### **Ak zabudnete použiť KOGENATE Bayer:**

- Pokračujte okamžite s ďalšou dávkou a pokračujte v pravidelných intervaloch podľa pokynov svojho lekára.
- **Neužívajte** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak chcete prestať používať KOGENATE Bayer**

**Neprestaňte** používať KOGENATE Bayer bez konzultácie so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Najzávažnejšími** vedľajšími účinkami sú **reakcie z precitlivosti** alebo anafylaktický šok (zriedkavý vedľajší účinok).

Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, musí byť injekcia/infúzia **okamžite zastavená. Obráťte sa okamžite na svojho lekára.**

U detí, ktoré zatiaľ neboli liečené liekmi s faktorom VIII, sa inhibičné protilátky môžu vytvárať veľmi často (viac než 1 z 10 pacientov) (pozri časť 2). Riziko je však menej časté (menej ako 1 zo 100 pacientov) u pacientov, ktorí boli faktorom VIII liečení v minulosti (viac ako 150 dní liečby). Vaše lieky alebo lieky vášho dieťaťa v takom prípade nemusia správne účinkovať a u vás alebo vášho dieťaťa sa môže objaviť trvalé krvácanie. V takom prípade musíte okamžite vyhľadať svojho lekára.

#### **Ďalšie možné vedľajšie účinky:**

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- vyrážka / svrbivá vyrážka
- miestne reakcie, kde si picháte liek (napr. pocit pálenia, prechodné sčervenenie).

**Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- reakcie precitlivosti vrátane závažnej náhlej alergickej reakcie (medzi ktoré môžu patriť žihľavka, nevoľnosť, urtikária, angioedém, triaška, návaly tepla, bolesť hlavy, letargia, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, nepokoj, tachykardia, brnenie alebo anafylaktický šok, zvieranie v hrudnej oblasti/ celkový pocit nepohody, závrat a nevoľnosť, i mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní)
- horúčka.

**Neznáme** (frekvenciu nemožno stanoviť z dostupných údajov):

- dysgeúzia (porucha chuti)

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných príznakov počas injekcie/infúzie:

- zvieranie v hrudnej oblasti/celkový pocit nepohody
- závrat
- mierna hypotenzia (mierne znížený krvný tlak, ktorý môže spôsobiť, že sa budete cítiť mdlo pri vstávaní)
- nevoľnosť

môže to znamenať prvé príznaky precitlivosti a anafylaktickej reakcie.

Ak dôjde k alergickej alebo anafylaktickej reakcii, musí byť injekcia/infúzia **okamžite zastavená**.

**Prosím, obráťte sa okamžite na svojho lekára.**

#### *Reakcie z precitlivosti*

Počas klinických štúdií sa u žiadneho pacienta nevytvorili klinicky významné titre protilátok proti stopovému množstvu myšacej bielkoviny a škrečej bielkoviny prítomné v lieku. U niektorých pacientov s predispozíciou existuje možnosť alergických reakcií na substancie obsiahnuté v tomto lieku, napr. stopové množstvá myšacej a škrečej bielkoviny.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať KOGENATE Bayer**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchovávajte v mrazničke. Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek môžete uchovávať do dátumu expirácie uvedenom na označení obalu vo vonkajšom obale pri izbovej teplote (do 25 °C) počas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti tohto lieku na konci tohto 12-mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenom na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie musíte zaznamenať na vonkajší obal.

Po rozpustení roztok **neuchovávajte** v chladničke. Rekonštituovaný roztok sa musí použiť najneskôr do 3 hodín. Tento liek je len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

**Nepoužívajte** tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a škatuľke. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

**Nepoužívajte** tento liek ak spozorujete viditeľné častice alebo zakalenie roztoku.

**Nelikvidujte** lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo obsahuje KOGENATE Bayer**

#### *Prášok*

**Liečivo** je ľudský koagulačný faktor VIII (alfaoktokog) vyrobený rekombinantnou DNA technológiou. Každá injekčná liekovka KOGENATE Bayer obsahuje nominálne 250, 500, 1 000, 2 000 alebo 3 000 IU alfaoktokogu.

**Ďalšie** zložky sú glycín, chlorid sodný, chlorid vápenatý, histidín, polysorbát 80 a sacharóza (pozri koniec časti 2).

#### *Rozpúšťadlo*

Voda na injekciu.

### **Ako vyzerá KOGENATE Bayer a obsah balenia**

KOGENATE Bayer sa dodáva vo forme prášku a rozpúšťadla na injekčný roztok a je to suchý biely až svetlo žltý prášok alebo hmota. Naplnená injekčná striekačka obsahuje vodu na injekciu, ktorá sa použije na rozpustenie obsahu injekčnej liekovky. Po rozpustení je roztok číry. Zdravotnícke pomôcky potrebné na rozpustenie a podávanie sa dodávajú s každým balením tohto lieku.

Každé balenie KOGENATE Bayer obsahuje injekčnú liekovku a naplnenú injekčnú striekačku so samostatným piestom a tiež adaptér na injekčnú liekovku a venepunkčnú sadu (na podanie injekcie do žily), dva tampóny napustené alkoholom, dva suché tampóny a dve náplasti.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

### **Výrobca**

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

Ак потребujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**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**

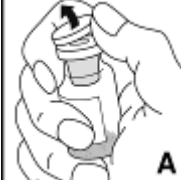
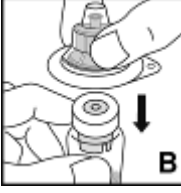
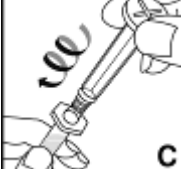

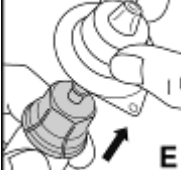
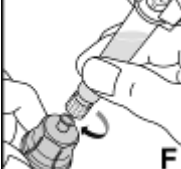
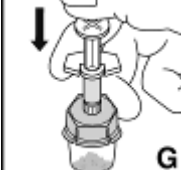

Bayer plc

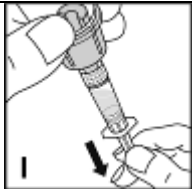

Tel: +44-(0)118 206 3000

**Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

**Podrobné pokyny na rozpúšťanie a podávanie KOGENATE Bayer pomocou injekčnej liekovky s adaptérom na injekčnú liekovku:**

1.	Umyte si dobre ruky mydlom a teplou vodou.	
2.	Zahrejte uzatvorenú injekčnú liekovku a injekčnú striekačku vo svojich rukách na príjemnú teplotu (neprekračujte 37 °C).	
3.	Odstráňte ochranné viečko z injekčnej liekovky (A), utrite gumenú zátku na injekčnej liekovke tampónom navlhčeným alkoholom a pred použitím ju nechajte uschnúť na vzduchu.	
4.	<b>Injekčnú liekovku s liekom</b> položte na pevný, nešmykľavý povrch. Odlepte papierový kryt z plastového puzdra adaptéra na injekčnú liekovku. <b>Nevyberajte</b> adaptér z plastového puzdra. Uchopte puzdro adaptéra, nasadte ho na injekčnú liekovku s liekom a pevne zatlačte smerom nadol (B). Adaptér sa nastokne na viečko injekčnej liekovky. V tomto kroku <b>neodstraňujte</b> puzdro adaptéra.	
5.	Injekčnú striekačku naplnenú vodou na injekciu držte v zvislej polohe, uchopte piest podľa obrázka a pevným naskrutkovaním v smere hodinových ručičiek ho pripojte k závitú zátky (C).	
6.	Injekčnú striekačku držte za tubus a odlomte viečko injekčnej striekačky z jej špičky (D). Nedotýkajte sa špičky injekčnej striekačky rukou ani žiadnym povrchom. Injekčnú striekačku odložte bokom na ďalšie použitie.	
7.	Teraz odstráňte puzdro adaptéra (E) a vyhoďte ho.	
8.	Naskrutkujte naplnenú injekčnú striekačku na závitový adaptér na injekčnú liekovku otáčaním v smere hodinových ručičiek (F).	
9.	Vstreknite rozpúšťadlo pomalým zatlačením piesta smerom dolu (G).	
10.	Injekčnou liekovkou jemne krúžte, až kým sa nerozpustí všetok materiál (H). Injekčnú liekovku netraste. Uistite sa, že prášok je úplne rozpustený. Pred podaním vizuálne skontrolujte prítomnosť častíc a zmenu farby. Nepoužívajte roztoky, v ktorých sú viditeľné častice alebo sú zakalené.	

<p>11. Podržte injekčnú liekovku na konci nad adaptérom na injekčnú liekovku a injekčnou striekačkou <b>(I)</b>. Naplňte injekčnú striekačku pomalým a plynulým vyťahovaním piesta z injekčnej striekačky. Skontrolujte, či sa celý obsah injekčnej liekovky premiestnil do injekčnej striekačky. Striekačku podržte kolmo a stlačte piest, aby v striekačke nezostal žiadny vzduch.</p>	
<p>12. Priložte škrtidlo na rameno.</p>	
<p>13. Určte miesto vpichu a očistite kožu tampónom navlhčeným alkoholom.</p>	
<p>14. Napichnite žilu a zaistite venepunkčnú sadu náplast'ou.</p>	
<p>15. Pridržte adaptér na injekčnú liekovku na mieste a odstráňte injekčnú striekačku z adaptéra na injekčnú liekovku (adaptér musí zostať pripojený k injekčnej liekovke). Pripevnite injekčnú striekačku k venepunkčnej sade a dbajte na to, aby sa do injekčnej striekačky nedostala žiadna krv <b>(J)</b>.</p>	
<p>16. Odstráňte škrtidlo.</p>	
<p>17. Roztok podajte injekčne do žily počas 2 až 5 minút, pričom kontrolujte polohu ihly. Rýchlosť podávania injekcie sa má určiť podľa vášho komfortu, no nemá byť rýchlejšia než 2 ml za minútu.</p>	
<p>18. Ak je potrebné podať ďalšiu dávku, použite novú injekčnú striekačku s rozpusteným liekom podľa popisu uvedeného vyššie.</p>	
<p>19. Ak nie je potrebná žiadna ďalšia dávka, odstráňte venepunkčnú sadu a injekčnú striekačku. Pridržte tampón pevne v mieste vpichu injekcie na natiahnutom ramene počas asi 2 minút. Nakoniec priložte na miesto vpichu malý tlakový obväz a zväžte, či je potrebná náplast'.</p>	



## **Príloha IV**

### **Vedecké závery**

## Vedecké závery

Liečba vrodenej hemofílie je v súčasnosti založená na profylaktickej alebo akútnej náhradnej terapii koagulačným faktorom VIII (FVIII). Substitučná liečba FVIII sa dá vo všeobecnosti rozdeliť do dvoch širokých skupín výrobkov; odvodené z plazmy (pdFVIII) a rekombinantné (rFVIII) FVIII. V rámci Európskej únie je na použitie schválená široká škála výrobkov pdFVIII a rFVIII.

Hlavnou komplikáciou liečby FVIII je výskyt IgG aloprotilátok (inhibítorov), ktoré neutralizujú aktivitu FVIII, čo spôsobuje stratu kontroly nad procesom krvácania. Liečba pacientov, u ktorých sa vyvinuli inhibítory si vyžaduje opatrnú individuálnu liečbu a môže byť rezistentná na liečbu.

Liečba pdFVIII a rFVIII môže viesť k vzniku inhibítorov (testované Nijmegenovou metódou Bethesdovej skúšky, s definíciou  $\geq 0,6$  jednotiek Bethesda (BU) pre „inhibítory s nízkym titrom“ a  $> 5$  BU pre „inhibítory s vysokým titrom“).

Tvorba inhibítorov u pacientov s hemofiliou A, ktorí dostávajú výrobky FVIII, nastáva väčšinou u predtým neliečených pacientov (PUP) alebo u minimálne liečených pacientov (MTP), ktorí sú stále v rámci prvých 50 dní expozície (ED) liečbe. Výskyt inhibítorov je menej pravdepodobný u predtým liečených pacientov (PTP).

Známe rizikové faktory vzniku inhibítorov je možné rozdeliť podľa pacientov a faktorov súvisiacich s liečbou:

- Rizikové faktory súvisiace s pacientom zahŕňajú typ mutácie génu F8, závažnosť hemofílie, etnický pôvod, rodinnú anamnézu vzniku inhibítorov a prípadne konštitúciu HLA-DR (ľudský leukocytový antigén - súvisiaci s antigénom D).
- Faktory súvisiace s liečbou zahŕňajú intenzitu expozície, počet dní expozície (ED) liečbe), akútnu liečbu, ktorá predstavuje väčšie riziko ako profylaxia, najmä v súvislosti s nebezpečnými príznakmi, ako sú úrazy, alebo operácie, a nízky vek pri prvom liečení predstavuje vyššie riziko.

To, či existujú významné rozdiely v riziku vzniku inhibítorov medzi rôznymi typmi substitučného výrobku FVIII, zostáva neisté. Rozdiely medzi výrobkami v každej triede FVIII a následne rozdielne riziká medzi jednotlivými výrobkami sú biologicky možné. Trieda pdFVIII pozostáva z výrobkov s alebo bez Von Willebrandovho faktora (VWF) a tie s VWF obsahujú rôzne množstvo VWF. Niektoré experimentálne štúdie naznačujú význam VWF pri ochrane epitopov FVIII od rozpoznávania buniek prezentujúcich antigén, čím sa znižuje imunogénnosť, aj keď to zostáva zatiaľ v teoretickej rovine. VWF nie je prítomný v rFVIII, ale v rámci triedy rFVIII existuje výrazná heterogénnosť, napríklad v dôsledku rôznych použitých výrobných postupov so širokou škálou výrobkov od rôznych výrobcov vyrobených za posledných 20 rokov. Tieto odlišné výrobné postupy (vrátane rôznych bunkových línií používaných na prípravu výrobkov rFVIII) môžu teoreticky viesť k rôznej imunogénnosti.

V máji 2016 bola v New England Journal of Medicine zverejnená otvorená randomizovaná kontrolovaná štúdia zameraná na skúmanie výskytu inhibítorov medzi dvoma triedami (výrobky pdFVIII a rFVIII).<sup>1</sup> Táto štúdia, známa ako štúdia SIPPET („Prieskum inhibítorov u batoliat vystavených výrobkom odvodeným z plazmy“), bola uskutočnená s cieľom vyhodnotiť relatívne riziko inhibítorov u pacientov liečených pdFVIII v porovnaní s rFVIII. Zistilo sa, že pacienti liečení rFVIII výrobkami mali o 87 % vyšší výskyt všetkých inhibítorov než pacienti liečení pdFVIII (ktorý obsahoval VWF) (pomer rizika, 1,87; 95 % IS, 1,17 až 2,96).

Dňa 6. júla 2016 podal Paul-Ehrlich-Institut v Nemecku žiadosť podľa článku 31 smernice 2001/83/ES na základe údajov z farmakovigilancie a požiadal výbor PRAC o posúdenie možného vplyvu výsledkov štúdie SIPPET na registráciu príslušných výrobkov FVIII a o vydanie odporúčania

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

o tom, či by sa mali zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť a či by sa mali vykonať akékoľvek opatrenia na minimalizáciu rizika. Podnet sa sústreďuje na riziko vzniku inhibítorov u PUP.

V nadväznosti na nedávne zverejnenie štúdie SIPPET boli držitelia rozhodnutia o registrácii požiadaní, aby posúdili potenciálny vplyv výsledkov tejto štúdie a iných relevantných bezpečnostných údajov o tvorbe inhibítorov u PUP na registráciu ich FVIII výrobkov vrátane zvaženia opatrení na minimalizáciu rizika.

Vedúci autori štúdie SIPPET boli tiež vyzvaní, aby odpovedali na otázky týkajúce sa metodiky a zistení štúdie a predložili svoje závery na plenárnom zasadnutí PRAC vo februári 2017. Informácie poskytnuté vedúcimi autormi štúdie SIPPET v priebehu podania podnetu boli PRAC zohľadnené aj pri príprave tohto záveru.

## **Klinická diskusia**

### *Publikované pozorovacie štúdie*

Odpovede držiteľov rozhodnutia o registrácii sa týkali množstva publikovaných pozorovacích štúdií (medzi inými CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), ktoré sa snažili vyhodnotiť akékoľvek rozdielne riziká vzniku inhibítorov medzi výrobkami v triede pdFVIII a rFVIII, ako aj rozdielne riziká vzniku inhibítorov v rámci triedy rFVIII.

Tieto štúdie priniesli odlišné výsledky a sú poznačené obmedzeniami pozorovacích štúdií a najmä z možnej selekčnej zaujatosti. Riziko vzniku inhibítorov je multifaktoriálne (okrem akéhokoľvek možného rizika špecifického pre daný výrobok) a takéto štúdie neboli vždy schopné zhromažďovať informácie o relevantných kovariátoch a podľa toho upravovať analýzy; zvyšné matúce faktory nevyhnutne predstavujú významný stupeň neistoty. Okrem toho v priebehu času došlo k zmenám vo výrobnom procese jednotlivých výrobkov a zmenám v režimoch liečby medzi centrami, preto nie je vždy možné porovnávať „podobné výrobky“. Tieto faktory sťažujú kontrolu týchto štúdií a interpretáciu výsledkov.

V štúdiu spoločnosti CANAL <sup>2</sup> sa nenašiel žiadny dôkaz rozdielu v triede, vrátane výrobkov pdFVIII so značným množstvom von Willebrandovho faktora; pre klinicky relevantné inhibítory bol adjustovaný pomer rizika 0,7 (95 % IS 0,4-1,1) a pre inhibítory s vysokým titrom ( $\geq 5$  BU) 0,8 (95 % IS 0,4-1,3).

V štúdiu RODIN/Pednet <sup>3</sup> sa takisto nenašiel žiadny dôkaz rozdielu tried v riziku vzniku inhibítora medzi všetkými pdFVIII a všetkým rFVIII; pre klinicky relevantné inhibítory bol upravený pomer rizika 0,96 (95 % IS 0,62-1,49) a pre inhibítory s vysokým titrom ( $\geq 5$  BU/ml) 0,95 (95 % 0,56-1,61). V štúdiu sa však našiel dôkaz zvýšeného rizika inhibítorov (celkový a vysoký titer) pre rFVIII alfaoktokogu 2. generácie (liek Kogenate FS/Helixate NexGen) v porovnaní s rFVIII alfaoktokogu 3. generácie (výhradne na základe údajov pre liek Advate).

Podobne ako pri štúdiu RODIN/Pednet, v štúdiu UKHCDO sa zistilo významné zvýšenie rizika inhibítorov (všetkých a tých vysokým titrom) pre liek Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII 2. generácie) v porovnaní s liekom Advate (rFVIII 3. generácie). Aj keď toto sa stalo nevýznamným, keď boli vylúčení UK pacienti (tiež zaradení do štúdie RODIN/Pednet). Objavili sa tiež dôkazy zvýšeného rizika pri lieku Refacto AF (ďalší rFVIII 3. generácie) v porovnaní s liekom Advate, ale iba pre vznik všetkých inhibítorov. Podobne ako pri štúdiu UKHCDO, štúdia FranceCoag tiež nezistila žiadne štatisticky významne zvýšené riziko pre akékoľvek výrobky rFVIII v porovnaní s liekom Advate, keď boli vylúčení francúzski pacienti (aj v štúdiu RODIN/Pednet).

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

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

Pred súčasným podaním podnetu sa konštatovalo, že výbor PRAC už zvažil dôsledky štúdií RODIN/Pednet, UKHCDO a FranceCoag pre registráciu výrobkov FVIII v EÚ. V roku 2013 dospel výbor PRAC k záveru, že nálezy štúdií RODIN/Pednet neboli dostatočne robustné na podporu záveru, že liek Kogenate FS/Helixate NexGen bol spojený so zvýšeným rizikom vzniku inhibítorov faktora VIII v porovnaní s inými liekmi. V roku 2016 výbor PRAC zvažil zistenia metaanalýzy všetkých troch štúdií (štúdie RODIN/Pednet, UKHCDO a FranceCoag) a opäť dospel k záveru, že v súčasnosti dostupné dôkazy nepotvrdzujú, že liek Kogenate Bayer/Helixate NexGen sa spája so zvýšeným rizikom inhibítorov faktora VIII v porovnaní s inými výrobkami na báze rekombinantného faktora VIII u PUP.

#### *Štúdie zadávané držiteľmi rozhodnutia o registrácii*

Držitelia rozhodnutia o registrácii poskytli analýzu vzniku inhibítorov s nízkym a vysokým titrom u PUP s ťažkou hemofíliou A (FVIII < 1 %) zo všetkých klinických štúdií a pozorovacích štúdií vykonaných s ich výrobkami spolu s kritickou diskusiou o obmedzeniach týchto štúdií.

Údaje pochádzali z veľmi širokého spektra heterogénnych štúdií naprieč výrobkami a v priebehu času. Mnohé z týchto štúdií boli malého rozsahu a neboli špecificky navrhnuté na posúdenie rizika vzniku inhibítora u PUP s ťažkou hemofíliou A. Štúdie boli vo väčšine prípadov s jediným ramenom a neposkytli údaje na vykonanie komparatívnej analýzy (buď medzi pdFVIII a rFVIII ako porovnanie tried, alebo porovnanie v rámci triedy rFVIII). Avšak všeobecné odhady miery vzniku inhibítorov z týchto štúdií pre jednotlivé výrobky sú v podstate v súlade so zisteniami z veľkých pozorovacích štúdií.

Z väčších a relevantnejších štúdií s výrobkami pdFVIII sa pozoroval výskyt inhibítorov (často neboli stanovené, či sú s vysokým, alebo nízkym titrom) v rozmedzí od 3,5 do 33 %, pričom väčšina z nich bola okolo 10 až 25 %. V mnohých prípadoch však bolo poskytnutých málo informácií o metódach, populáciách pacientov a charaktere inhibítorov na posúdenie informácií v kontexte novších publikovaných údajov. Pre väčšinu výrobkov rFVIII sú dostupné nové a relevantnejšie informácie z klinických skúšok u PUP. Výskyt inhibítorov v týchto štúdiách sa pohybuje od 15 do 38 % pre všetky inhibítory a 9 až 22,6 % pre inhibítory s vysokým titrom; t. j. v rozsahu „veľmi častý“.

Výbor PRAC tiež zvažoval priebežné výsledky predložené držiteľmi rozhodnutia o registrácii z prebiehajúcich štúdií z CSL (CRD019\_5001) a Bayer (Leopold KIDS, 13400, part B.).

PRAC okrem toho skúmala klinické skúšky a vedeckú literatúru týkajúcu sa *de novo* vzniknutých inhibítorov u PTP. Analýzou sa preukázalo, že frekvencia vzniku inhibítorov je oveľa nižšia u PTP v porovnaní s PUP. Z dostupných údajov vyplynulo, že v mnohých štúdiách vrátane registra EUHASS (Iorio A, 2017 <sup>4</sup>, Fischer K, 2015 <sup>5</sup>) by sa frekvencia mohla klasifikovať ako „menej častá“.

#### *Štúdia EAGER*

Štúdia SIPPET bola otvorená, randomizovaná multicentrická medzinárodná štúdia, ktorá skúmala výskyt neutralizujúcich aloprotilátok u pacientov s ťažkou vrodenuou hemofíliou A (plazmatická koncentrácia FVIII < 1 %) buď s použitím koncentrátov pdFVIII alebo rFVIII. Do štúdie boli zahrnutí pacienti, ktorí spĺňali kritériá (<6 rokov, muž, ťažká hemofília A, žiadna predchádzajúca liečba akýmkoľvek koncentrátom FVIII alebo len minimálna liečba krvnými zložkami), zo 42

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

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

pracovník. Primárnymi a sekundárnymi výsledkami, ktoré boli hodnotené v štúdiu, boli výskyt všetkých inhibítorov ( $\geq 0,4$  BU/ml) a výskyt inhibítorov s vysokým titrom ( $\geq 5$  BU/ml).

Inhibítory sa vyvinuli u 76 pacientov, z ktorých 50 malo inhibítory s vysokým titrom ( $\geq 5$  BU). Inhibítory sa vyvinuli u 29 zo 125 pacientov liečených pdFVIII (20 pacientov malo inhibítory s vysokým titrom) a u 47 zo 126 pacientov liečených rFVIII (30 pacientov malo inhibítory s vysokým titrom). Kumulatívna incidencia všetkých inhibítorov bola 26,8 % (95 % interval spoľahlivosti [IS], 18,4 až 35,2) pri pdFVIII a 44,5 % (95 % IS, 34,7 až 54,3) pri rFVIII; kumulatívna incidencia inhibítorov s vysokým titrom bola 18,6 % (95 % IS, 11,2 až 26,0) a 28,4 % (95 % CI, 19,6 až 37,2). V regresných modeloch podľa Coxa pre primárny parameter všetkých inhibítorov bol rFVIII spojený s o 87 % vyššou incidenciou ako pdFVIII (pomer rizika, 1,87; 95 % CI, 1,17 až 2,96). Táto spojitosť bola tiež pozorovaná pri multivariabilnej analýze. Pre inhibítory s vysokým titrom bol pomer rizika 1,69 (95 % IS, 0,96 až 2,98).

#### *Ad hoc stretnutie expertnej skupiny*

Výbor PRAC posudzoval názory vyjadrené expertmi počas ad hoc stretnutia. Skupina expertov zastávala názor, že sa zohľadnili relevantné dostupné zdroje údajov. Expertná skupina uviedla, že sú potrebné ďalšie údaje na zistenie, či existujú klinicky významné rozdiely vo frekvencii vzniku inhibítorov medzi rôznymi výrobkami na báze faktora VIII, a že tieto údaje by sa v zásade mali zhromažďovať oddelene pre jednotlivé výrobky, pretože stupeň imunogenicity sa bude ťažko generalizovať naprieč triedami výrobkov (t. j. rekombinantné v porovnaní s plazmatickými).

Experti sa tiež zhodli na tom, že stupeň imunogenicity rôznych výrobkov bol celkovo adekvátne popísaný v pozmeňujúcich a doplňujúcich návrhoch súhrnu charakteristických vlastností lieku predložených PRAC, ktoré zdôrazňujú klinický význam vzniku inhibítorov (najmä inhibítorov s nízkym titrom v porovnaní s inhibítormi s vysokým titrom), ako aj frekvenciu „veľmi časté“ u PUP a „menej časté“ u PTP. Experti tiež navrhli štúdie, ktoré by mohli ďalej charakterizovať imunogénne vlastnosti liekov s faktorom VIII (napr. mechanistické, pozorovacie štúdie).

### **Diskusia**

Výbor PRAC usúdil, že ako prospektívne randomizované skúšanie sa štúdia SIPPET vyhýbala mnohým obmedzeniam návrhov pozorovacích štúdií a štúdií založených na registri, ktoré sa doteraz vykonali na vyhodnotenie rizika vzniku inhibítorov u PUP. Výbor PRAC je však toho názoru, že existujú nejasnosti v súvislosti so zisteniami štúdie SIPPET, ktoré vylučujú záver, že existuje zvýšené riziko vzniku inhibítorov u PUP liečených rFVIII výrobkami v porovnaní s výrobkami pdFVIII, ktoré sa sledovali v tomto klinickom skúšaní, vid' nižšie:

- Analýza SIPPET neumožňuje robiť závery špecifické pre daný výrobok, pretože sa týka iba malého počtu určitých výrobkov FVIII. Štúdia nebola navrhnutá a pripravená na to, aby generovala dostatok údajov špecifických pre daný výrobok a na základe toho vyvodila závery o riziku vzniku inhibítorov pre jednotlivé výrobky. Konkrétne, iba 13 pacientov (10 % ramena FVIII) dostalo výrobok rFVIII 3. generácie. Napriek nedostatku robustných dôkazov na potvrdenie rozdielnosti rizika medzi výrobkami rFVIII však nie je možné vylúčiť rozdielne riziká, pretože ide o heterogénnu triedu výrobkov s rozdielmi v zložení a vo formuláciách. Preto existuje vysoký stupeň neistoty okolo extrapolácie nálezov SIPPET na celú triedu rFVIII, najmä na nedávno schválené výrobky rFVIII, ktoré neboli zahrnuté do skúšania SIPPET.
- Štúdia SIPPET má metodické obmedzenia, obzvlášť v súvislosti s tým, či proces randomizácie (veľkosť bloku 2) mohol v štúdiu zaviesť výberovú zaujatosť.
- Vyskytli sa aj odchýlky od záväzného protokolu a plánu štatistickej analýzy. Výhrady týkajúce sa štatistickej analýzy zahŕňajú skutočnosť, že neboli zverejnené žiadne vopred špecifikované primárne analýzy a skutočnosť, že štúdia bola ukončená skoro po uverejnení

štúdie RODIN, ktorá naznačila, že liek Kogenate FS môže byť spojený so zvýšeným rizikom tvorby inhibítorov. Hoci tomu nebolo možné zabrániť, predčasné ukončenie otvoreného skúšania zvýši možnosť zaujatosti skúšajúceho a zvyšuje pravdepodobnosť zistenia účinku, ktorý nie je prítomný.

- Liečebné režimy v EÚ sú odlišné od režimov v štúdiu SIPPET. Preto je relevantnosť pre klinickú prax v EÚ pochybná (a teda aj pre výroby, na ktoré sa vzťahuje tento postup). Nie je isté, či sa zistenia SIPPET môžu extrapolovať na riziko vzniku inhibítorov u PUP v súčasnej klinickej praxi v EÚ, pretože v predchádzajúcich štúdiách boli ako rizikové faktory pre vznik inhibítorov uvádzané rôzne alternatívy a intenzita liečby. Je dôležité, že SPC v EÚ nezahŕňajú modifikovanú profylaxiu (ako je definované v štúdiu SIPPET) ako schválené dávkovanie a vplyv zdanlivej nerovnováhy v nešpecifikovaných iných kombináciách liečebných modalít na nálezy SIPPET je nejasný. Preto zostáva neisté, či by sa rovnaký rozdiel v riziku vzniku inhibítorov pozorovaný v štúdiu SIPPET ukázal aj u populácií pacientov liečených v rámci štandardnej starostlivosti v iných krajinách, kde sa spôsob liečby (t. j. primárna profylaxia) líši od spôsobu liečby v štúdiu. Dodatočné objasnenie poskytnuté autormi štúdie SIPPET nerieši túto neistotu úplne.

Po zvážení vyššie uvedených výsledkov štúdie SIPPET, publikovanej literatúry a všetkých informácií predložených držiteľmi rozhodnutia o registrácii, ako aj názorov expertov vyjadrených na expertnom *ad hoc* stretnutí, výbor PRAC dospel k záveru, že:

- Vznik inhibítorov je identifikované riziko spojené s výrobkami pdFVIII aj rFVIII. Hoci klinické štúdie pre niektoré konkrétne výroby zistili obmedzený počet prípadov vzniku inhibítorov, ide skôr o malé štúdie s metodickými obmedzeniami alebo o štúdie, ktoré nie sú primerane navrhnuté na vyhodnotenie tohto rizika.
- Výrobky FVIII sú heterogénne a nemožno vylúčiť pravdepodobnosť rôznej miery vzniku inhibítorov medzi jednotlivými výrobkami.
- Jednotlivé štúdie identifikovali široký rozsah miery vzniku inhibítorov pri všetkých výrobkoch, ale priama porovnateľnosť výsledkov štúdie je diskutabilná kvôli rôznorodosti metód a populácií pacientov v priebehu času.
- Štúdia SIPPET nebola určená na posúdenie rizika vzniku inhibítorov pri jednotlivých výrobkoch a zahŕňala obmedzený počet výrobkov FVIII. Vzhľadom na heterogénnosť výrobkov existuje značná neistota pri extrapolácii výsledkov štúdií, ktoré hodnotili len účinky vzťahujúce sa na jednotlivé triedy výrobkov; a najmä na výroby (vrátane nedávno schválených výrobky), ktoré nie sú zahrnuté do takýchto štúdií.
- Nakoniec výbor PRAC poznamenal, že väčšina štúdií, ktoré hodnotia rozdielne riziko vzniku inhibítorov medzi triedami výrobkov FVIII, trpí rôznymi potenciálnymi metodickými obmedzeniami a na základe dostupných údajov sa neuvažuje o jasných a konzistentných dôkazoch, ktoré by naznačovali rozdiely v relatívnom riziku medzi triedami výrobkov FVIII. Konkrétne zistenia zo štúdie SIPPET, ako aj výsledky z jednotlivých klinických skúšaní a pozorovacích štúdií zahrnuté v odpovediach držiteľa rozhodnutia o registrácii, nie sú dostatočné na potvrdenie akýchkoľvek konzistentných štatisticky a klinicky významných rozdielov v riziku vzniku inhibítora medzi triedami výrobkov rFVIII a pdFVIII.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC odporučil nasledujúce úpravy častí 4.4, 4.8 a 5.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku, ako aj častí 2 a 4 písomnej informácie pre používateľov týkajúce sa výrobkov FVIII určených na liečbu a prevenciu krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) nasledovne:

- Časť 4.4 v súhrne charakteristických vlastností lieku by mala byť zmenená tak, aby zahŕňala varovanie o klinickom význame monitorovania pacientov z hľadiska vzniku inhibítorov FVIII (najmä varovanie o klinických dôsledkoch nízkeho účinku v porovnaní s inhibítormi s vysokým titrom).
- Pokiaľ ide o časti 4.8 a 5.1 v súhrne charakteristických vlastností lieku, výbor PRAC poznamenal, že viaceré výrobky FVIII v súčasnosti obsahujú odkazy na údaje z výsledkov štúdie, ktoré neumožňujú prijať jednoznačný záver o riziku vzniku inhibítora u jednotlivých výrobkov. Keďže dôkazy naznačujú, že všetky humánne výrobky FVIII sú spojené s rizikom vzniku inhibítora, tieto tvrdenia by sa mali odstrániť. Dostupné údaje potvrdzujú frekvenciu vzniku inhibítorov FVIII na úrovni „veľmi časté“ a „menej časté“ pre PUP a PTP, preto výbor PRAC odporúča, aby sa súhrny charakteristických vlastností lieku zosúladiť s týmito frekvenciami, pokiaľ nie sú k dispozícii iné údaje špecifické pre daný výrobok. Pre výrobky, pre ktoré časť 4.2 obsahuje nasledujúce vyhlásenie pre PUP: *Predtým neliečená CLL Bezpečnosť a účinnosť {(Vymyslený) názov} u predtým neliečených pacientov ešte nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.* >), vyššie uvedená frekvencia pre PUP sa nemá udávať. Pokiaľ ide o časť 5.1, akýkoľvek odkaz na štúdie zamerané na vznik inhibítorov u PUP a PTP sa má vypustiť, pokiaľ sa štúdie nevykonali v súlade s plánom pre pediatrický výskum alebo ak štúdie poskytujú spoľahlivé dôkazy o frekvencii vzniku inhibítorov u PUP, ktorá je nižšia ako „veľmi časté“ alebo pre PTP, s frekvenciou inou ako „menej časté“ (ako je stanovené v prílohách PRAC AR).

Po vyhodnotení všetkých odpovedí, ktoré predložil držiteľ rozhodnutia o registrácii pre susoktokog alfa (Obizur), výbor PRAC zastáva názor, že výsledok tohto podania podľa článku 31 sa nevzťahuje na tento výrobok vzhľadom na indikácie pre liek Obizur (získaná hemofília A v dôsledku inhibičných protilátok proti endogénnemu FVIII) a odlišnej cieľovej populácie.

## **Pomer prínosu a rizika**

*Na základe súčasných dôkazov zo štúdie SIPPET, ako aj údajov z jednotlivých klinických skúšok a pozorovacích štúdií zahrnutých v odpovediach držiteľa rozhodnutia o registrácii a názorov vyjadrených expertmi z expertného ad hoc stretnutia, výbor PRAC dospel k záveru, že súčasné údaje neposkytujú jasné a konzistentné dôkazy o akýchkoľvek štatisticky a klinicky významných rozdieloch v riziku vzniku inhibítorov medzi výrobkami rFVIII a pdFVIII. Nie je možné vyvodiť žiadne závery o úlohe VWF pri ochrane pred vznikom inhibítorov.*

Vzhľadom na to, že ide o heterogénne výrobky, nebráni to tomu, aby jednotlivé výrobky boli spojené so zvýšeným rizikom vzniku inhibítorov v prebiehajúcich alebo budúcich štúdiách na PUP.

Jednotlivé štúdie identifikovali širokú škálu frekvencie výskytu inhibítorov u PUP pri rôznych výrobkoch a štúdia SIPPET nebola určená na rozlíšenie jednotlivých výrobkov v každej triede. Vzhľadom na veľmi odlišné metódy a populácie pacientov v rámci rôznych štúdií, a nekonzistentné zistenia v štúdiách, výbor PRAC dospel k záveru, že celkový počet dôkazov nepodporuje záver, že rekombinantné lieky s faktorom VIII ako trieda predstavujú väčšie riziko vzniku inhibítorov ako trieda výrobkov odvodených z plazmy.

Okrem toho, výbor PRAC poznamenal, že viaceré výrobky FVIII v súčasnosti obsahujú vo svojich informáciách k výrobkom odkazy na údaje z výsledkov štúdie, ktoré neumožňujú prijať jednoznačný záver o riziku vzniku inhibítora u jednotlivých výrobkov. Keďže dôkazy naznačujú, že všetky humánne výrobky FVIII so sebou nesú riziko vzniku inhibítorov FVIII na úrovni „veľmi časté“ a „menej časté“ pre PUP a PTP, preto výbor PRAC odporúča, aby sa súhrny o

charakteristických vlastnostiach lieku zosúladi s týmito frekvenciami, pokiaľ nie sú k dispozícii iné údaje špecifické pre daný výrobok.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika výrobkov faktora VIII indikovaných na liečbu a profylaxiu krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodená deficiencia faktora VIII), zostáva priaznivý za predpokladu dohodnutých úprav v informáciách o výrobku (časť 4.4, 4.8 a 5.1 KPC).

### **Postup opätovného preskúmania**

Po prijatí odporúčania výboru PRAC na zasadnutí výboru PRAC, ktoré sa konalo v marci 2017, dvaja držiteľia povolenia na uvedenie na trh (spoločnosti Bracco a GE Healthcare) vyslovili nesúhlas s pôvodným odporúčaním výboru PRAC.

Bez ohľadu na tieto skutočnosti a vzhľadom na podrobné odôvodnenie, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, výbor PRAC znova posúdil dostupné údaje v kontexte opätovného preskúmania.

### **Záveru výboru PRAC týkajúce sa odôvodnenia opätovného preskúmania**

Štúdia SIPPET nebola určená na posúdenie rizika vzniku inhibítorov pri jednotlivých výrobkoch a zahŕňala obmedzený počet výrobkov FVIII. Vzhľadom na heterogénnosť výrobkov existuje značná neistota pri extrapolácii výsledkov štúdií, ktoré hodnotili len účinky vzťahujúce sa na jednotlivé triedy výrobkov; a najmä na výrobky (vrátane nedávno schválených výrobky), ktoré nie sú zahrnuté do takýchto štúdií. Zistenia zo štúdie SIPPET, ako aj výsledky z jednotlivých klinických skúšaní a pozorovacích štúdií nie sú dostatočné na potvrdenie akýchkoľvek konzistentných štatisticky a klinicky významných rozdielov v riziku vzniku inhibítora medzi triedami výrobkov rFVIII a pdFVIII.

Celkove výbor PRAC trvá na svojich záveroch, že štandardné informácie o frekvencii pri výrobkoch FVIII u PUP a PTP by sa mali uvádzať v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku, pokiaľ nie je preukázaný iný frekvenčný rozsah pre konkrétny liek v robustných klinických štúdiách, pre ktoré by výsledky boli zhrnuté v časti 5.1.

### **Konzultácia s odborníkmi**

Výbor PRAC usúdil, že na vyriešenie niektorých aspektov, ktoré tvorili súčasť podrobného odôvodnenia predloženého spoločnosťami Bracco a GE Healthcare, je potrebné druhé stretnutie odborníkov ad hoc.

Celkove skupina expertov podporila pôvodné závery PRAC a súhlasila s tým, že navrhované informácie o lieku poskytujú primeranú úroveň informácií na to, aby vhodne informovali lekárov a pacientov o riziku vzniku inhibítorov. Neodporúčajú sa žiadne ďalšie oznámenia o rizikových faktoroch pre vznik inhibítorov nad rámec informácií o lieku alebo o ďalších opatreniach na minimalizáciu rizika.

Skupina sa tiež dohodla na tom, že špecifické údaje o frekvencii inhibítorov pre každý výrobok by sa nemali zahrnúť do súhrnu charakteristických vlastností lieku, keďže dostupné štúdie nie sú dostatočne rozsiahle na získanie presných záverov o absolútnej frekvencii pre každý výrobok alebo o relatívnej frekvencii výskytu inhibítorov medzi výrobkami.

Experti zdôraznili, že by sa mala podporovať spolupráca medzi akademickou obcou, priemyslom a regulačnými orgánmi za účelom zhromaždenia harmonizovaných údajov prostredníctvom registrov.

### **Záveru výboru PRAC**

Na záver, v nadväznosti na počiatočné posúdenie a postup opätovného preskúmania, výbor PRAC trvá na svojom závere, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ľudskú plazmu a



rekombinantný koagulačný faktor VIII zostáva priaznivý za predpokladu dohodnutých úprav v informácii o lieku (v časti 4.4, 4.8 a 5.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku).

Výbor PRAC prijal 1. september 2017 odporúčanie, ktoré následne posúdil výbor CHMP v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

### **Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC**

Keďže

- Výbor PRAC posudzoval postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z údajov o farmakovigilancii pre lieky obsahujúce ľudskú plazmu a rekombinantný koagulačný faktor VIII (pozri prílohu I a prílohu A).
- Výbor PRAC považoval všetky údaje predložené v súvislosti s rizikom vzniku inhibítorov pre triedy rekombinantných a plazmatických derivátov FVIII u predtým neliečených pacientov (PUP). Zahŕňali publikovanú literatúru (štúdia SIPPET <sup>6</sup>), údaje získané v jednotlivých klinických skúšaníach a množstve pozorovacích štúdií predložených držiteľmi rozhodnutia o registrácii, vrátane údajov získaných vo veľkých multicentrických kohortových štúdiách, údaje predložené príslušnými vnútroštátnymi orgánmi členských štátov EÚ, ako aj odpovede poskytnuté autormi štúdie SIPPET. Výbor PRAC tiež zvažil dôvody predložené spoločnosťou LFB Biomedicaments ako základ pre svoju žiadosť o opätovné preskúmanie odporúčania PRAC a názory dvoch stretnutí expertov, ktoré sa konali 22. februára a 3. augusta 2017.
- Výbor PRAC poznamenal, že štúdia SIPPET nebola určená na posúdenie rizika vzniku inhibítorov pri jednotlivých výrobkoch a zahŕňala obmedzený celkový počet výrobkov FVIII. Vzhľadom na heterogénnosť výrobkov existuje značná neistota pri extrapolácii výsledkov štúdií, ktoré hodnotili len účinky triedy na jednotlivé výrobky; a najmä na výrobky, ktoré nie sú zahrnuté do takýchto štúdií.
- Výbor PRAC takisto usúdil, že doterajšie štúdie trpia rôznymi metodickými obmedzeniami a že neexistujú jasné a konzistentné dôkazy, ktoré by na základe dostupných údajov naznačovali rozdiely v relatívnych rizikách medzi triedami výrobkov FVIII. Konkrétne zistenia zo štúdie SIPPET, ako aj výsledky z jednotlivých klinických skúšaní a pozorovacích štúdií zahrnuté v odpovediach držiteľa rozhodnutia o registrácii nie sú dostatočné na potvrdenie akýchkoľvek konzistentných štatisticky a klinicky významných rozdielov v riziku vzniku inhibítora medzi triedami výrobkov rFVIII a pdFVIII. Vzhľadom na to, že ide o heterogénne výrobky, nebráni to tomu, aby jednotlivé výrobky boli spojené so zvýšeným rizikom vzniku inhibítorov v prebiehajúcich alebo budúcich štúdiách na PUP.

---

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

- Výbor PRAC poznamenal, že bola potvrdená účinnosť a bezpečnosť liekov s faktorom VIII, ako sa uvádza v indikácii na liečbu a profylaxiu krvácania u pacientov s hemofíliou A. Na základe dostupných údajov výbor PRAC usúdil, že sú potrebné úpravy SPC pre výrobky FVIII: časť 4.4 by mala byť zmenená a doplnená tak, aby obsahovala varovanie o klinickom význame sledovania pacientov z hľadiska vzniku inhibítora FVIII. Pokiaľ ide o časti 4.8 a 5.1, výbor PRAC poznamenal, že viaceré výrobky FVIII v súčasnosti obsahujú odkazy na údaje z výsledkov štúdie, ktoré neumožňujú prijať jednoznačný záver o riziku vzniku inhibítora u jednotlivých výrobkov. Výsledky klinických štúdií, ktoré nie sú dostatočne robustné (napríklad trpia metodickými obmedzeniami), by sa nemali uvádzať v informáciách o výrobkoch týkajúcich sa výrobkov FVIII. Výbor PRAC odporučil zodpovedajúcim spôsobom upraviť informácie o výrobku. Okrem toho, keďže dôkazy naznačujú, že všetky humánne výrobky FVIII so sebou nesú riziko vzniku inhibítorov FVIII na úrovni „veľmi časté“ a „menej časté“ pre PUP a PTP, preto výbor PRAC odporúča, aby sa súhrny charakteristických vlastností lieku zosúlادili s týmito frekvenciami, pokiaľ nie sú k dispozícii iné údaje špecifické pre daný výrobok.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ľudskú plazmu a rekombinantný koagulačný faktor VIII zostáva priaznivý a odporučil zmeny v podmienkach rozhodnutia o registrácii.

#### **Stanovisko výboru CHMP**

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.