

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KOGENATE Bayer 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

## 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа номинално 250/500/1000/2000/3000 IU коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) (octocog alfa).

Човешкият коагулационен фактор VIII е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология (rDNA) в клетъчна линия от бъбрек на новороден хамстер, съдържаща гена на човешкия фактор VIII.

- Един ml KOGENATE Bayer 250 IU съдържа приблизително 100 IU (250 IU / 2,5 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне с вода за инжекции.
- Един ml KOGENATE Bayer 500 IU съдържа приблизително 200 IU (500 IU / 2,5 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне с вода за инжекции.
- Един ml KOGENATE Bayer 1000 IU съдържа приблизително 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне с вода за инжекции.
- Един ml KOGENATE Bayer 2000 IU съдържа приблизително 400 IU (2000 IU / 5 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне с вода за инжекции.
- Един ml KOGENATE Bayer 3000 IU съдържа приблизително 600 IU (3000 IU / 5 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне с вода за инжекции.

Активността (IU) е определена чрез едноетапен коагулационен метод срещу Мега стандарт на FDA, който е калибриран срещу стандарт на СЗО в международни единици (IU).

Специфичната активност на KOGENATE Bayer е приблизително 4 000 IU/mg протеин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор (Bio-Set система).

Прах: сух бял до бледо-жълт прах или компактна маса.

Разтворител: вода за инжекции, бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII). Този продукт не съдържа фактора на von Willebrand и следователно не е показан за лечение на болестта на von Willebrand.

Този продукт е показан за възрастни, юноши и деца от всички възрасти.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде под контрола на лекар с опит при лечение на хемофилия.

### Дозировка

Приложеният брой единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които са сравнени със съвременен стандарт за продукти на фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата е изразена или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма) или в международни единици (по отношение на Международен стандарт за фактор VIII в плазма).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството на фактор VIII в един ml нормална човешка плазма.

### *Лечение при необходимост*

Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се основава на емпиричната находка, че 1 международна единица (IU) фактор VIII/kg телесно тегло повишава активността на плазмения фактор VIII с 1,5% до 2,5% от нормалната активност. Необходимата доза се определя като се използват следните формули:

I.    Необходима доза (IU) = телесно тегло (kg) × желано повишаване на FVIII (% от нормата) × 0,5

II.    Очаквано повишаване на фактор VIII (% от нормата) =  $\frac{2 \times \text{приложени IU}}{\text{телесно тегло (kg)}}$

Дозата, честотата и продължителността на заместващото лечение трябва да бъдат съобразени с нуждите на пациента (телесно тегло, тежест на нарушение на хемостазната функция, локализация и степен на кръвоизлива, наличие на инхибитори и желаното ниво на фактор VIII).

Следващата таблица предоставя ръководство за минималните нива на фактор VIII в кръвта. В случай на кръвоизливи, представени по-долу, активността на фактор VIII не трябва да бъде по-ниска от определено ниво (в % от нормата) за съответния период:

**Таблица 1: Ръководство за дозиране при епизоди на кървене и операции**

Вид на кръвоизлива/ Вид хирургическа интервенция	Необходимо ниво на фактор VIII (%) (IU/dl)	Честота на приложение (часове)/ Продължителност на лечението (дни)
<b>Кръвоизлив</b> Ранна хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20 - 40	Повторете всеки 12 до 24 часа. Най-малко един ден, докато, както показва болката, кръвоизливът се овладее или се постигне оздравяване.
По-голяма хемартроза, мускулен кръвоизлив или хематом	30 - 60	Повторете инфузията всеки 12-24 часа за 3 – 4 дни или повече, докато болката и инвалидизирането отзвучат.
Животозастрашаващи кръвоизливи (като интракраниален кръвоизлив, кръвоизлив в гръдния кош, тежък кореман кръвоизлив)	60 - 100	Повторете инфузията всеки 8 до 24 часа, докато заплахата не отзвучи
<b>Хирургични интервенции</b> <i>Малки</i> Включително екстракция на зъби	30 - 60	Всеки 24 часа, най-малко един ден, докато не се постигне оздравяване
<i>Големи</i>	80 - 100 (пред- и постооперативно)	а) Чрез болус инфузии Повторете инфузията на всеки 8-24 часа, докато не се появи адекватно здравяване на раната, след това продължете с лечение за най-малко още 7 дни, за да подържате активност на фактор VIII от 30% до 60% (IU/dl). б) Чрез непрекъснатата инфузия Повишете активността на фактор VIII преди оперативната интервенция с начална болус инфузия и след това незабавно продължете с непрекъснатата инфузия (в IU/kg/h), като коригирате дозата съгласно дневния клирънс на пациента и желаните нива на фактор VIII за най- малко 7 дни.

Количеството, което трябва да се приложи и честотата на приложение трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност при всеки отделен случай. При определени

обстоятелства може да са необходими по-големи количества от изчислените, особено при определяне на началната доза.

По време на лечението се препоръчва определяне на нивата на фактор VIII, за да се определи дозата за приложение и честотата, с която трябва да се прилагат инфузиите. Особено в случаи на големи оперативни интервенции е задължително прецизно мониториране на заместващото лечение чрез коагулационен анализ (активност на фактор VIII в плазмата). Индивидуалният отговор към фактор VIII при отделните пациенти може да варира, и те да показват различен елиминационен полуживот и степени на възстановяване.

#### *Непрекъсната инфузия*

За изчисляване на началната скорост на инфузия, клирънсът може да се получи чрез определяне, преди оперативната намеса, на крива на разпад или като се започне от средната стойност за популацията (3,0 - 3,5 ml/h/kg) и след това да се коригира съответно.

Скорост на инфузия (в IU/kg/h) = клирънс (в ml/h/kg) × желано ниво на фактор VIII (в IU/ml).

При непрекъсната инфузия, клиничната и *in vitro* стабилност са доказани с помощта на амбулаторни помпи с PVC резервоар. KOGENATE Bayer съдържа ниско ниво от полисорбат-80 като помощно вещество, за което е известно, че повишава скоростта на екстракция на ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) от материалите от поливинил хлорид (PVC). Това трябва да се има предвид при приложението чрез непрекъсната инфузия.

#### *Профилактика*

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А обичайните дози са от 20 IU до 40 IU KOGENATE Bayer на kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни.

В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози.

#### *Специални популации*

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на KOGENATE Bayer са установени при деца от всички възрасти. Данните са получени при клинични изпитвания на 61 деца под 6-годишна възраст и при неинтервенционни изпитвания при деца от всички възрасти.

##### *Пациенти с инхибитори*

Пациентите трябва да се мониторират за образуване на инхибитори срещу фактор VIII. Ако очакваните нива на активност на фактор VIII не са постигнати, или ако кръвоизливът не се овладява с подходяща доза, трябва да се извърши изследване, за да се определи наличието на инхибитор към фактор VIII. При установяване на инхибитор с нива по-ниски от 10 Бетезда единици (BU)/ml, приложението на допълнително количество рекомбинантен фактор VIII може да неутрализира инхибитора и да осигури по-нататъшно клинично ефективно лечение с KOGENATE Bayer. При наличие на инхибитор необходимите дози варират и трябва да се коригират според клиничния отговор и мониторирането на активността на фактор VIII. При пациенти с висок титър на инхибитора над 10 BU или с добър анамнестичен отговор трябва да се има предвид приложението на (активиран) протромбин комплекс концентрат (PCC) или препарати на рекомбинантния активиран фактор VII (rFVIIa). Това лечение трябва да бъде назначено от лекари с опит в грижите за пациенти с хемофилия.

#### Начин на приложение

##### Интравенозно приложение

KOGENATE Bayer трябва да се инжектира интравенозно за 2 до 5 минути. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента (максимална скорост на инфузия: 2 ml/min).

#### Непрекъсната инфузия

KOGENATE Bayer може да се прилага чрез непрекъсната инфузия. Скоростта на инфузия трябва да се изчисли въз основа на клирънса и желаното ниво на фактор VIII.

Пример: за пациент с тегло 75 kg с клирънс 3 ml/h/kg, началната инфузионна скорост ще бъде 3 IU/h/kg, за да се получи ниво на фактор VIII от 100%. За изчисляване на ml/h се умножава скоростта на инфузия в IU/h/kg с kg/т.т/концентрация на разтвора (IU/ml).

**Таблица 2: Пример за изчисляване на скорост на непрекъсната инфузия след първоначална болус инжекция**

	Желано плазмено ниво на FVIII	Скорост на инфузия IU/h/kg	Скорост на инфузия при 75 kg пациент ml/h		
			Концентрация на rFVIII разтвор 100 IU/ml	200 IU/ml	400 IU/ml
Клирънс: 3 ml/h/kg					
	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

По-висока скорост може да е необходима при състояния, свързани с ускорен клирънс по време на големи кръвоизливи или масивни увреждания на тъканите по време на хирургични интервенции.

След първоначалните 24 часа на непрекъсната инфузия клирънсът трябва да бъде преизчисляван всеки ден с използването на стационарното уравнение с измереното ниво на FVIII и скоростта на инфузия, посредством следното равенство:

Клирънс = скорост на инфузия/актуално ниво на FVIII.

При непрекъсната инфузия инфузионните сакове трябва да се сменят на всеки 24 часа.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6 и листовката за пациента.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известни алергични реакции към миши протеин или протеин от хамстер.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Свръхчувствителност

Възможни са реакции на свръхчувствителност от алергичен тип при използването на KOGENATE Bayer. Лекарственият продукт съдържа следи от миши протеин и протеин от хамстер, различни от фактор VIII (вж. точка 5.1).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани при поява на симптоми на свръхчувствителност да спрат употребата на лекарствения продукт и незабавно да се свържат с техния лекуващ лекар.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, включващи уртики, гадене, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хриптене, хипотония и анафилаксия. В случай на шок трябва да се извърши стандартно медицинско лечение за шок.

## Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибитори може да се развият след първите 100 дни експозиция.

Случаи на повторно развитие на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт, съдържащ фактор VIII към друг при преходно лекувани пациенти с повече от 100 дни експозиция и с анамнеза за развитие на инхибитори. Поради това се препоръчва внимателно да се проследяват всички пациенти за поява на инхибитори след всяко преминаване към друг продукт.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър, които присъстват преходно или остават с постоянно ниски титри, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кървенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението при такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

## Непрекъснатата инфузия

В клинично проучване за използването на непрекъснатата инфузия при хирургични интервенции е използван хепарин за профилактика на тромбозата на мястото на инфузия, както при всички други продължителни интравенозни инфузии.

## Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

## Сърдечно-съдови събития

Когато кръвосъсирването е нормализирано чрез терапия с FVIII, пациентите с хемофилия, които имат сърдечно-съдови заболявания или рискови фактори, могат да бъдат изложени на същия риск за развитие на сърдечно-съдови събития, както пациентите които нямат хемофилия. При съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори, повишаване нивата на FVIII след приложение, може да изложи пациента на риск от запушване на кръвоносен съд или поява на миокарден инфаркт, както при популацията която няма хемофилия. Следователно, пациентите трябва да бъдат проследявани за сърдечни рискови фактори.

## Усложнения, свързани с катетъра

Ако е необходим централен венозен катетър (central venous access device - CVAD), трябва да се има предвид рискът от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза в областта на катетъра.

## Документиране

Настойчиво се препоръчва при всяко приложение на KOGENATE Bayer да се записват името на пациента и партидният номер на продукта, за да може да се осигури връзка между пациента и партидата от лекарствения продукт.

## Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма съобщения за взаимодействия на KOGENATE Bayer с други лекарства.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Проучвания върху репродукцията при животни не са провеждани с KOGENATE Bayer.

#### Бременност и кърмене

Въз основа на рядката честота на хемофилия А при жени, опит за употреба на KOGENATE Bayer по време на бременност и кърмене няма. Следователно KOGENATE Bayer трябва да се използва по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

#### Фертилитет

Няма налични данни по отношение на фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

KOGENATE Bayer не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При прилагане на продукти с рекомбинантен фактор VIII са наблюдавани реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и болкане на мястото на инфузията, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, уртикария, хипотония, летаргия, гадене, неспокойство, тахикардия, стягане в гърдите, мравучкане, повръщане, хрипене), които в някои случаи прогресират до тежка анафилаксия (включително шок). По-специално, кожните реакции се появяват често, докато прогресирането до тежка анафилаксия (включително шок), се счита за рядкост.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с KOGENATE Bayer (вижте точка 5.1). Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.



## Табличен списък на нежеланите реакции

Представената по-долу таблица е в съответствие със системно-органната класификация на MedDRA (Системно-органен клас и Предпочитано ниво на термин).

Честотите са оценени в съответствие със следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 3: Честота на нежеланите лекарствени реакции**

Стандартни Системно-органни класове по MedDRA	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII (PUP)*		Инхибиране на фактор VIII (PTR)*		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакция на мястото на инфузия		Фебрилна реакция, свързана с инфузцията (пирексия)	
Нарушения на имунната система		Реакции на свръхчувствителност, свързани с кожата (сърбеж, уртикария и обрив)		Системни реакции на свръхчувствителност (вкл. анафилактична реакция, гадене, абнормно кръвно налягане и замайване)	
Нарушения на нервната система					Дисгеузия

\* Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. PTR = лекувани преди това пациенти, PUP = нелекувани преди това пациенти

### Педиатрична популация

Честотата, типа и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца се очаква да бъдат същите както при всички популационни групи с разлика единствено в образуването на инхибитори.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

позодирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

#### 4.9 Предозиране

Не е съобщавано за случай на предозиране с рекомбинантен коагулационен фактор VIII.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, коагулационен фактор VIII, АТС код B02BD02

##### Механизъм на действие

Комплексът фактор VIII/фактор на von Willebrand (vWF) се състои от две молекули (фактор VIII и vWF) с различни физиологични функции. Когато се инфузира на пациент с хемофилия, фактор VIII се свързва с vWF в кръвообращението на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, като ускорява превръщането на фактор X в активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът превръща фибриногена във фибрин и може да се образува съсирек. Хемофилия А е свързано с пола, вродено нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на ниски нива на фактор VIII:C и води до профузни кръвоизливи в стави, мускули и вътрешни органи, спонтанни или в резултат на случайна или хирургическа травма. Чрез заместващо лечение плазмените нива на фактор VIII се повишават, като по този начин временно се коригира дефицита на коагулационния фактор и се коригира тенденцията за кръвоизливи.

##### Фармакодинамични ефекти

Определянето на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) е конвенционален *in vitro* метод за определяне на биологичната активност на фактор VIII. aPTT е удължено при всички хемофилии. Степента и продължителността на нормализиране на aPTT, наблюдавани след приложение на KOGENATE Bayer са подобни на тези, постигнати с получения от плазма фактор VIII.

##### Непрекъсната инфузия

В клинично проучване при възрастни пациенти с хемофилия А, подложени на големи хирургични интервенции, е установено, че KOGENATE Bayer може да се използва за непрекъсната инфузия по време на хирургични операции (преди, по време на и след операция). В това проучване, както при всички други продължителни интравенозни инфузии, за профилактика на тромбофлебит на мястото на инфузията е използван хепарин.

##### Свърхчувствителност

По време на проучванията, нито един пациент не е образувал антитела с клинично значими титри срещу следите от миши протеин и протеин от хамстер, които присъстват в препарата. Въпреки това при някои предразположени пациенти съществува възможност за алергични реакции към съставките на препарата, например следи от миши протеин и протеин от хамстер (вж. точка 4.3 и 4.4).

## Индуциране на имунен толеранс (Immune Tolerance Induction, ITI)

Данните относно индуцирането на имунен толеранс са събрани при пациенти с хемофилия А, които са развили инхибитори на FVIII. Проведен е ретроспективен анализ при 40 пациенти и 39 пациенти са били включени в едно проспективно клинично проучване, иницирано от изследователите. Данните показват, че KOGENATE Bayer е бил използван за индуциране на имунен толеранс. При пациенти, при които е бил постигнат имунен толеранс, отново е било възможно да се предотвратява или контролира кървене с KOGENATE Bayer и пациентът е можел да продължи профилактичното лечение като поддържаща терапия.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Анализът на всички документирани *in vivo* възстановявания при предварително лекувани пациенти доказва средна стойност на повишаване 2% на IU/kg телесно тегло при KOGENATE Bayer. Този резултат е подобен на докладваните стойности за фактор VIII, получен от човешка плазма.

#### Разпределение и елиминиране

След приложение на KOGENATE Bayer, пиковата активност на фактор VIII се понижава чрез двуфазово експоненциално разграждане с елиминационен полуживот около 15 часа. Тази стойност е близка до стойността за получения от плазма фактор VIII, който има елиминационен полуживот приблизително 13 часа. Допълнителни фармакокинетични параметри при KOGENATE Bayer за болус инжекция са: средно време на престой [MRT (0-48)] около 22 часа и клирънс около 160 ml/h. Средният клирънс на изходно ниво при 14 възрастни пациенти, претърпели големи хирургически интервенции с непрекъсната инфузия е 188 ml/h, което съответства на 3,0 ml/h/kg (граница 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Дори дози, няколко пъти по-високи от препоръчаната клинична доза (отнесена към телесното тегло) не са причинили остри и/или подостри токсични ефекти при KOGENATE Bayer при лабораторни животни (мишки, плъхове, зайци и кучета).

Не са извършени конкретни проучвания с многократно прилагане, например проучване върху репродуктивната токсичност, хронична токсичност и канцерогенност с октоког алфа, поради имунния отговор към хетероложни протеини при всички видове бозайници.

Не са извършени проучвания върху мутагенния потенциал на KOGENATE Bayer, тъй като не е открит мутагенен потенциал *in vivo* и *in vitro* при предшествания продукт на KOGENATE Bayer.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Прах

Глицин,  
натриев хлорид,  
калциев хлорид,  
хистидин,  
полисорбат 80,  
захароза.

#### Разтворител

Вода за инжекции.

### 6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

За разтваряне и приложение трябва да се използват само предоставените набори (флакон със система Bio-Set, предварително напълнена спринцовка, съдържаща разтворител и набор за венепункция), тъй като може да има неуспех на лечението, вследствие на адсорбцията на човешкия рекомбинантен коагулационен фактор VIII върху вътрешната повърхност на някои инфузионни системи.

### 6.3 Срок на годност

30 месеца.

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

При *in vitro* изпитвания обаче, химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа при 30 °C в PVC сакове за непрекъсната инфузия. След разтваряне, химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана за 3 часа при *in vitro* изпитвания.

Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява. Флаконът и предварително напълнената спринцовка да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

През целия срок на годност от 30 месеца, когато продуктът се съхранява в неговата вторична опаковка, той може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от време до 12 месеца. В този случай срокът на годност изтича в края на този 12-месечен период или на датата, обозначена върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Новият срок на годност трябва да бъде отбелязан върху вторичната опаковка.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Всяка опаковка KOGENATE Bayer съдържа:

- един флакон плюс Bio-Set система, съдържащо лиофилизиран прах (10 ml безцветен стъклен флакон тип I със сива халогенобутилова гумена запушалка без латекс и трансферна система със защитна обкатка [Bio-Set])
- една предварително напълнена спринцовка с 2,5 ml (за 250 IU, 500 IU и 1000 IU) или 5 ml (за 2000 IU и 3000 IU) разтворител (стъклен цилиндър тип I със сиви бромбутилови каучукови запушалки, не-съдържащи латекс)
- бутало за спринцовка
- един набор за венепункция
- два алкохолни тампона за еднократна употреба.
- два сухи тампона
- два пластира.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пълни указания за разтваряне и приложение се съдържат в листовката, включена в опаковката на KOGENATE Bayer.

Приготвеният лекарствен продукт е бистър и безцветен разтвор. KOGENATE Bayer прах трябва да се разтвори с предоставения разтворител (2,5 ml (за 250 IU, 500 IU и 1000 IU) или 5 ml (за 2000 IU и 3000 IU) вода за инжекции) в предварително напълнена спринцовка и интегрираното трансферна система (Bio-Set). За инфузия, продуктът трябва да се приготвя при асептични условия. Ако някой от компонентите на опаковката е разпечатан или повреден, не трябва да го използвате.

Флаконът внимателно се върти, докато прахът се разтвори напълно. След разтваряне разтворът е бистър. Преди приложение парентералните лекарствени продукти трябва да бъдат проверявани визуално за наличие на видими частици в тях или за промени в цвета. Не използвайте KOGENATE Bayer, ако забележите видими частици или помътняване.

След разтваряне разтворът се изтегля обратно в спринцовката. KOGENATE Bayer трябва да се разтвори и приложи с помощта на съдържащите се във всяка опаковка компоненти.

Преди приложение разтвореният продукт трябва да се филтрува за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. Филтруването може да се осъществи, като следвате стъпките за приготвяне и/или приложение, описани в листовката, включена в опаковката на KOGENATE Bayer. При приложение е важно да се използва предоставения към продукта набор за венепункция, понеже той включва и проточен филтър.

Ако конкретната ситуация не позволява използването на приложения набор за венепункция (напр. при вливане в налична централна или периферна система), трябва да се използва отделен филтър, съвместим с KOGENATE Bayer. Тези съвместими филтри имат тип Luer-адаптер полиакрилен корпус с вграден полиамиден филтриращ елемент с големина на порите 5 – 20 микрометра.

Предоставеният към продукта набор за венепункция не трябва да се използва за вземане на кръв, понеже съдържа проточен филтър. Ако преди вливане се налага вземане на кръв, използвайте набор за приложение без филтър и след това инжектирайте KOGENATE Bayer през инжекционен филтър.

Ако имате някакви въпроси относно KOGENATE Bayer и съвместимите с него самостоятелни филтри, свържете се с Bayer AG.

Само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04 август 2000 г.  
Дата на последно подновяване: 06 август 2010 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KOGENATE Bayer 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

## 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа номинално 250/500/1000/2000/3000 IU коагулационен фактор VIII (октоког алфа) (INN: octocog alfa).

Човешкият коагулационен фактор VIII е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология (rDNA) в клетъчна линия от бъбрек на новороден хамстер, съдържаща гена на човешкия фактор VIII.

- Един ml KOGENATE Bayer 250 IU съдържа приблизително 100 IU (250 IU / 2,5 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне с вода за инжекции.
- Един ml KOGENATE Bayer 500 IU съдържа приблизително 200 IU (500 IU / 2,5 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне с вода за инжекции.
- Един ml KOGENATE Bayer 1000 IU съдържа приблизително 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне с вода за инжекции.
- Един ml KOGENATE Bayer 2000 IU съдържа приблизително 400 IU (2000 IU / 5 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне с вода за инжекции.
- Един ml KOGENATE Bayer 3000 IU съдържа приблизително 600 IU (3000 IU / 5 ml) човешки коагулационен фактор VIII (INN: октоког алфа) след разтваряне с вода за инжекции.

Активността (IU) е определена чрез едноетапен коагулационен метод срещу Мега стандарт на FDA, който е калибриран срещу стандарт на СЗО в международни единици (IU).

Специфичната активност на KOGENATE Bayer е приблизително 4 000 IU/mg протеин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор (адаптор за флакон).

Прах: сух бял до бледо-жълт прах или компактна маса.

Разтворител: вода за инжекции, бистър, безцветен разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт не съдържа фактора на von Willebrand и следователно не е показан за лечение на болестта на von Willebrand.

Този продукт е показан за възрастни, юноши и деца от всички възрасти.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде под контрола на лекар с опит при лечение на хемофилия.

### Дозировка

Приложеният брой единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които са сравнени със съвременен стандарт за продукти на фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата е изразена или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма) или в международни единици (по отношение на Международен стандарт за фактор VIII в плазма).

Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството на фактор VIII в един милилитър нормална човешка плазма.

### *Лечение при необходимост*

Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се основава на емпиричната находка, че 1 международна единица (IU) фактор VIII/kg телесно тегло повишава активността на плазмения фактор VIII с 1,5% до 2,5% от нормалната активност. Необходимата доза се определя като се използват следните формули:

I. Необходима доза (IU) = телесно тегло (kg) × желано повишаване на фактор VIII (% от нормата) × 0,5

II. Очаквано повишаване на фактор VIII (% от нормата) = 
$$\frac{2 \times \text{приложени IU}}{\text{телесно тегло (kg)}}$$

Дозата, честотата и продължителността на заместващото лечение трябва да бъдат съобразени с нуждите на пациента (телесно тегло, тежест на нарушение на хемостазната функция, локализация и степен на кръвоизлива, наличие на инхибитори и желаното ниво на фактор VIII).

Следващата таблица предоставя ръководство за минималните нива на фактор VIII в кръвта. В случай на кръвоизливи, представени по-долу, активността на фактор VIII не трябва да бъде по-ниска от определено ниво (в % от нормата) за съответния период:



**Таблица 1: Ръководство за дозиране при епизоди на кървене и операции**

Вид на кръвоизлива/ Вид хирургическа интервенция	Необходимо ниво на фактор VIII (%) (IU/dl)	Честота на приложение (часове)/ Продължителност на лечението (дни)
<b>Кръвоизлив</b> Ранна хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20 - 40	Повторете всеки 12 до 24 часа. Най-малко един ден, докато, както показва болката, кръвоизливът се овладее или се постигне оздравяване
По-голяма хемартроза, мускулен кръвоизлив или хематом	30 - 60	Повторете инфузията всеки 12-24 часа за 3 – 4 дни или повече, докато болката и инвалидизирането отзвучат
Животозастрашаващи кръвоизливи (като интракраниален кръвоизлив, кръвоизлив в гръдния кош, тежък кореман кръвоизлив)	60 - 100	Повторете инфузията всеки 8 до 24 часа, докато заплахата не отзвучи
<b>Хирургични интервенции</b> <i>Малки</i> Включително екстракция на зъби	30 - 60	Всеки 24 часа, най-малко един ден, докато не се постигне оздравяване
<i>Големи</i>	80 - 100 (преди и постоперативно)	а) Чрез болус инфузии Повторете инфузията на всеки 8-24 часа, докато не се появи адекватно здравяване на раната, след това продължете с лечение за най-малко още 7 дни, за да подържате активност на фактор VIII от 30% до 60% (IU/dl). б) Чрез непрекъснатата инфузия Повишете активността на фактор VIII преди оперативната интервенция с начална болус инфузия и след това незабавно продължете с непрекъснатата инфузия (в IU/kg/h), като коригирате дозата съгласно дневния клирънс на пациента и желаните нива на фактор VIII за най- малко 7 дни.

Количеството, което трябва да се приложи и честотата на приложение трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност при всеки отделен случай. При определени обстоятелства може да са необходими по-големи количества от изчислените, особено при определяне на началната доза.

По време на лечението се препоръчва определяне на нивата на фактор VIII, за да се определи дозата за приложение и честотата, с която трябва да се прилагат инфузиите. Особено в случаи на големи оперативни интервенции е задължително прецизно мониториране на заместващото лечение чрез коагулационен анализ (активност на фактор VIII в плазмата). Индивидуалният отговор към фактор VIII при отделните пациенти може да варира и те да показват различен елиминационен полуживот и степени на възстановяване.

### *Непрекъсната инфузия*

За изчисляване на началната скорост на инфузия, клирънсът може да се получи чрез определяне, преди оперативната намеса, на крива на разпад или като се започне от средната стойност за популацията (3,0 - 3,5 ml/h/kg) и след това да се коригира съответно.

Скорост на инфузия (в IU/kg/h) = клирънс (в ml/h/kg) × желано ниво на фактор VIII (в IU/ml).

При непрекъсната инфузия, клиничната и *in vitro* стабилност са доказани с помощта на амбулаторни помпи с PVC резервоар. KOGENATE Bayer съдържа ниско ниво от полисорбат-80 като помощно вещество, за което е известно, че повишава скоростта на екстракция на ди-(2-етилхексил)фталат (DEHP) от материалите от поливинил хлорид (PVC). Това трябва да се има предвид при приложението чрез непрекъсната инфузия.

### *Профилактика*

За дългосрочна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А обичайните дози са от 20 до 40 IU KOGENATE Bayer на kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни.

В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози.

### *Специални популации*

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на KOGENATE Bayer са установени при деца от всички възрасти. Данните са получени при клинични изпитвания на 61 деца под 6-годишна възраст и при неинтервенционални изпитвания при деца от всички възрасти.

#### *Пациенти с инхибитори*

Пациентите трябва да се мониторират за образуване на инхибитори срещу фактор VIII. Ако очакваните нива на активност на фактор VIII не са постигнати, или ако кръвоизливът не се овладява с подходяща доза, трябва да се извърши изследване, за да се определи наличието на инхибитор към фактор VIII. При установяване на инхибитор с нива по-ниски от 10 Бетезда единици (BU)/ml, приложението на допълнително количество рекомбинантен фактор VIII може да неутрализира инхибитора и да осигури по-нататъшно клинично ефективно лечение с KOGENATE Bayer. При наличие на инхибитор необходимите дози варират и трябва да се коригират според клиничния отговор и мониторирането на активността на фактор VIII. При пациенти с висок титър на инхибитора над 10 BU или с добър анамнестичен отговор трябва да се има предвид приложението на (активиран) протромбин комплекс концентрат (PCC) или препарати на рекомбинантния активиран фактор VII (rFVIIa). Това лечение трябва да бъде назначено от лекари с опит в грижите за пациенти с хемофилия.

### Начин на приложение

#### Интравенозно приложение

KOGENATE Bayer трябва да се инжектира интравенозно за 2 до 5 минути. Скоростта на приложение трябва да се определи от състоянието на пациента (максимална скорост на инфузия: 2 ml/min).

#### Непрекъсната инфузия

KOGENATE Bayer може да се прилага чрез непрекъсната инфузия. Скоростта на инфузия трябва да се изчисли въз основа на клирънса и желаното ниво на фактор VIII.

Пример: за пациент с тегло 75 kg с клирънс 3 ml/h/kg, началната инфузионна скорост ще бъде 3 IU/h/kg, за да се получи ниво на фактор VIII от 100%. За изчисляване на ml/h се умножава скоростта на инфузия в IU/h/kg с kg/т.т/концентрация на разтвора (IU/ml).

**Таблица 2: Пример за изчисляване на скорост на непрекъсната инфузия след първоначална болус инжекция**

	Желано плазмено ниво на FVIII	Скорост на инфузия IU/h/kg	Скорост на инфузия при 75 kg пациент ml/h		
			Концентрация на rFVIII разтвор 100 IU/ml	200 IU/ml	400 IU/ml
Клирънс: 3 ml/h/kg					
	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

По-висока скорост може да е необходима при състояния, свързани с ускорен клирънс по време на големи кръвоизливи или масивни увреждания на тъканите по време на хирургични интервенции.

След първоначалните 24 часа на непрекъсната инфузия клирънсът трябва да бъде преизчисляван всеки ден с използването на стационарното уравнение с измереното ниво на FVIII и скоростта на инфузия, посредством следното равенство:

Клирънс = скорост на инфузия/актуално ниво на FVIII.

При непрекъсната инфузия инфузионните сакове трябва да се сменят на всеки 24 часа.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6 и листовката за пациента.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарствения продукт или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Известни алергични реакции към миши протеин или протеин от хамстер.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Свръхчувствителност

Възможни са реакции на свръхчувствителност от алергичен тип при използването на KOGENATE Bayer. Лекарственият продукт съдържа следи от миши протеин и протеин от хамстер, различни от фактор VIII (вж. точка 5.1).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани при поява на симптоми на свръхчувствителност да спрат употребата на лекарствения продукт и незабавно да се свържат с техния лекуващ лекар.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, включващи уртики, гадене, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хриптене, хипотония и анафилаксия. В случай на шок трябва да се извърши стандартно медицинско лечение за шок.

## Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицираният тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 20 дни на експозиция. Рядко инхибитори може да се развият след първите 100 дни експозиция.

Случаи на повторно развитие на инхибитори (нисък титър) са наблюдавани след преминаване от един продукт, съдържащ фактор VIII към друг при предходно лекувани пациенти с повече от 100 дни експозиция и с анамнеза за развитие на инхибитори. Поради това се препоръчва внимателно да се проследяват всички пациенти за поява на инхибитори след всяко преминаване към друг продукт.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като инхибиторите с нисък титър, които присъстват преходно или остават с постоянно ниски титри, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип, всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кървенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

## Непрекъснатата инфузия

В клинично проучване за използването на непрекъснатата инфузия при хирургични интервенции е използван хепарин за профилактика на тромбозите на мястото на инфузия, както при всички други продължителни интравенозни инфузии.

## Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

## Сърдечно-съдови събития

Когато кръвосъсирването е нормализирано чрез терапия с FVIII, пациентите с хемофилия, които имат сърдечно-съдови заболявания или рискови фактори, могат да бъдат изложени на същия риск за развитие на сърдечно-съдови събития, както пациентите които нямат хемофилия. При съществуващи сърдечно-съдови рискови фактори, повишаване нивата на FVIII след приложение, може да изложи пациента на риск от запушване на кръвоносен съд или поява на миокарден инфаркт, както при популацията която няма хемофилия. Следователно, пациентите трябва да бъдат проследявани за сърдечни рискови фактори.

## Усложнения, свързани с катетъра

Ако е необходим централен венозен катетър (central venous access device - CVAD), трябва да се има предвид рискът от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза в областта на катетъра.

## Документиране

Настойчиво се препоръчва при всяко приложение на KOGENATE Bayer да се записват името на пациента и партидният номер на продукта, за да може да се осигури връзка между пациента и партидата от лекарствения продукт.

## Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма съобщения за взаимодействия на KOGENATE Bayer с други лекарства.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Проучвания върху репродукцията при животни не са провеждани с KOGENATE Bayer.

#### Бременност и кърмене

Въз основа на рядката честота на хемофилия А при жени, опит за употреба на KOGENATE Bayer по време на бременност и кърмене няма. Следователно KOGENATE Bayer трябва да се използва по време на бременност и кърмене, само ако е строго показан.

#### Фертилитет

Няма налични данни по отношение на фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

KOGENATE Bayer не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При прилагане на продукти с рекомбинантен фактор VIII са наблюдавани реакции на свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и болкане на мястото на инфузията, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, уртикария, хипотония, летаргия, гадене, неспокойство, тахикардия, стягане в гърдите, мравучкане, повръщане, хрипене), които в някои случаи прогресират до тежка анафилаксия (включително шок). По-специално, кожните реакции се появяват често, докато прогресирането до тежка анафилаксия (включително шок), се счита за рядкост.

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с KOGENATE Bayer (вижте точка 5.1). Ако се образуват такива инхибитори, състоянието ще се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация със специализиран център по хемофилия.

## Табличен списък на нежеланите реакции

Представената по-долу таблица е в съответствие със системно-органната класификация на MedDRA (Системно-органен клас и Предпочитано ниво на термин).

Честотите са оценени в съответствие със следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 3: Честота на нежеланите лекарствени реакции**

Стандартни Системно-органни класове по MedDRA	Честота				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII (PUP)*		Инхибиране на фактор VIII (PTR)*		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакция на мястото на инфузия		Фебрилна реакция, свързана с инфузцията (пирексия)	
Нарушения на имунната система		Реакции на свръхчувствителност, свързани с кожата (сърбеж, уртикария и обрив)		Системни реакции на свръхчувствителност (вкл. анафилактична реакция, гадене, абнормно кръвно налягане и замайване)	
Нарушения на нервната система					Дисгеузия

\* Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. PTR = лекувани преди това пациенти, PUP = нелекувани преди това пациенти

### Педиатрична популация

Честотата, типа и тежестта на нежеланите лекарствени реакции при деца се очаква да бъдат същите както при всички популационни групи с разлика единствено в образуването на инхибитори.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Не е съобщавано за случай на предозиране с рекомбинантен коагулационен фактор VIII.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, коагулационен фактор VIII, АТС код B02BD02

#### Механизъм на действие

Комплексът фактор VIII/фактор на von Willebrand (vWF) се състои от две молекули (фактор VIII и vWF) с различни физиологични функции. Когато се инфузира на пациент с хемофилия, фактор VIII се свързва с vWF в кръвообращението на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, като ускорява превръщането на фактор X в активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът превръща фибриногена във фибрин и може да се образува съсирек. Хемофилия А е свързано с пола, вродено нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на ниски нива на фактор VIII:C и води до профузни кръвоизливи в стави, мускули и вътрешни органи, спонтанни или в резултат на случайна или хирургическа травма. Чрез заместващо лечение плазмените нива на фактор VIII се повишават, като по този начин временно се коригира дефицита на коагулационния фактор и се коригира тенденцията за кръвоизливи.

#### Фармакодинамични ефекти

Определянето на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT) е конвенционален *in vitro* метод за определяне на биологичната активност на фактор VIII. aPTT е удължено при всички хемофилии. Степента и продължителността на нормализиране на aPTT, наблюдавани след приложение на KOGENATE Bayer са подобни на тези, постигнати с получения от плазма фактор VIII.

#### Непрекъсната инфузия

В клинично проучване при възрастни пациенти с хемофилия А, подложени на големи хирургични интервенции, е установено, че KOGENATE Bayer може да се използва за непрекъсната инфузия по време на хирургични операции (преди, по време на и след операция). В това проучване, както при всички други продължителни интравенозни инфузии, за профилактика на тромбофлебит на мястото на инфузията е използван хепарин.

#### Свърхчувствителност

По време на проучванията, нито един пациент не е образувал антитела с клинично значими титри срещу следите от миши протеин и протеин от хамстер, които присъстват в препарата. Въпреки това при някои предразположени пациенти съществува възможност за алергични реакции към съставките на препарата, например следи от миши протеин и протеин от хамстер (вж. точка 4.3 и 4.4).

## Индуциране на имунен толеранс (Immune Tolerance Induction, ITI)

Данните относно индуцирането на имунен толеранс са събрани при пациенти с хемофилия А, които са развили инхибитори на FVIII. Проведен е ретроспективен анализ при 40 пациенти и 39 пациенти са били включени в едно проспективно клинично проучване, иницирано от изследователите. Данните показват, че KOGENATE Bayer е бил използван за индуциране на имунен толеранс. При пациенти, при които е бил постигнат имунен толеранс, отново е било възможно да се предотвратява или контролира кървене с KOGENATE Bayer и пациентът е можел да продължи профилактичното лечение като поддържаща терапия.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Анализът на всички документирани *in vivo* възстановявания при предварително лекувани пациенти доказва средна стойност на повишаване 2% на IU/kg телесно тегло при KOGENATE Bayer. Този резултат е подобен на докладваните стойности за фактор VIII, получен от човешка плазма.

#### Разпределение и елиминиране

След приложение на KOGENATE Bayer, пиковата активност на фактор VIII се понижава чрез двуфазово експоненциално разграждане с елиминационен полуживот около 15 часа. Тази стойност е близка до стойността за получения от плазма фактор VIII, който има елиминационен полуживот приблизително 13 часа. Допълнителни фармакокинетични параметри при KOGENATE Bayer за болус инжекция са: средно време на престой [MRT (0-48)] около 22 часа и клирънс около 160 ml/h. Средният клирънс на изходно ниво при 14 възрастни пациенти, претърпели големи хирургически интервенции с непрекъсната инфузия е 188 ml/h, което съответства на 3,0 ml/h/kg (граница 1,6 – 4,6 ml/h/kg).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Дори дози, няколко пъти по-високи от препоръчаната клинична доза (отнесена към телесното тегло) не са причинили остри и/или подостри токсични ефекти при KOGENATE Bayer при лабораторни животни (мишки, плъхове, зайци и кучета).

Не са извършени конкретни проучвания с многократно прилагане, например проучване върху репродуктивната токсичност, хронична токсичност и канцерогенност с октоког алфа, поради имунния отговор към хетероложни протеини при всички видове бозайници.

Не са извършени проучвания върху мутагенния потенциал на KOGENATE Bayer, тъй като не е открит мутагенен потенциал *in vivo* и *in vitro* при предшествания продукт на KOGENATE Bayer.



## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Прах

Глицин,  
натриев хлорид,  
калциев хлорид,  
хистидин,  
полисорбат 80,  
захароза.

#### Разтворител

Вода за инжекции.

### 6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

За разтваряне и приложение трябва да се използват само предоставените набори (флакон с прах, предварително напълнена спринцовка, съдържаща разтворител, адаптер за флакон и набор за венепункция), тъй като може да има неуспех на лечението, вследствие на адсорбцията на човешкия рекомбинантен коагулационен фактор VIII върху вътрешната повърхност на някои инфузионни системи.

### 6.3 Срок на годност

30 месеца.

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

При *in vitro* изпитвания обаче, химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа при 30 °C в PVC сакове за непрекъсната инфузия. След разтваряне, химическата и физическа стабилност в периода на използване е доказана за 3 часа при *in vitro* изпитвания.

Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява. Флаконът и предварително напълнената спринцовка да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

През целия срок на годност от 30 месеца, когато продуктът се съхранява в неговата вторична опаковка, той може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от време до 12 месеца. В този случай срокът на годност изтича в края на този 12-месечен период или на датата, обозначена върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Новият срок на годност трябва да бъде отбелязан върху вторичната опаковка.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Всяка опаковка KOGENATE Bayer съдържа:

- един флакон с прах (10 ml флакон от безцветно стъкло тип I със сива халогенобутилова гумена запушалка без латекс и алуминиева обкатка)
- една предварително напълнена спринцовка с 2,5 ml (за 250 IU, 500 IU и 1000 IU) или 5 ml (за 2000 IU и 3000 IU) разтворител (стъклен цилиндър 1-ри тип със сиви бромбутилови каучукови запушалки, не-съдържащи латекс)
- бутало за спринцовка
- адаптер за флакон
- един набор за венепункция
- два алкохолни тампона за еднократна употреба.
- два сухи тампона
- два пластира.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пълни указания за разтваряне и приложение се съдържат в листовката, включена в опаковката на KOGENATE Bayer.

Пригответният лекарствен продукт е бистър и безцветен разтвор. KOGENATE Bayer прах трябва да се разтвори с предоставения разтворител (2,5 ml (за 250 IU, 500 IU и 1000 IU) или 5 ml (за 2000 IU и 3000 IU) вода за инжекции) в предварително напълнена спринцовка и адаптер за флакона. За инфузия продуктът трябва да се приготвя при асептични условия. Ако някои от компонентите на опаковката е разпечатан или повреден, не трябва да го използвате.

Внимателно въртете флакона докато прахът се разтвори напълно. След разтваряне разтворът е бистър. Преди прилагане парентералните лекарствени продукти трябва да бъдат проверени визуално за наличие на видими частици в тях или за промени в цвета. Не използвайте KOGENATE Bayer, ако забележите видими частици или помътняване.

След разтваряне, разтворът се изтегля обратно в спринцовката. KOGENATE Bayer трябва да се разтвори и приложи с помощта на приложените във всяка опаковка компоненти.

Преди прилагане разтвореният продукт трябва да се филтрува за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. Филтруването се осъществява чрез използване на адаптер за флакона.

Само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04 август 2000 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 06 август 2010 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

**A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

## ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

### КАРТОНЕНА КУТИЯ – ЗА СИСТЕМА BIO-SET

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KOGENATE Bayer 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (*октоког алфа*)

#### 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

KOGENATE Bayer 250 IU съдържа (250 IU / 2,5 ml) = 100 IU октоког алфа на ml след разтваряне.

KOGENATE Bayer 500 IU съдържа (500 IU / 2,5 ml) = 200 IU октоког алфа на ml след разтваряне.

KOGENATE Bayer 1000 IU съдържа (1000 IU / 2,5 ml) = 400 IU октоког алфа на ml след разтваряне.

KOGENATE Bayer 2000 IU съдържа (2000 IU / 5 ml) = 400 IU октоког алфа на ml след разтваряне.

KOGENATE Bayer 3000 IU съдържа (3000 IU / 2,5 ml) = 600 IU октоког алфа на ml след разтваряне.

#### 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Глицин, натриев хлорид, калциев хлорид, хистидин, полисорбат 80, захароза.

#### 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

##### **Bio-Set система:**

- 1 флакон с Bio-Set система с прах за инжекционен разтвор
- 1 предварително напълнена спринцовка с 2,5 ml или 5 ml вода за инжекции с отделно бутало.
- 1 набор за венепункция
- 2 алкохолни тампона за еднократна употреба.
- 2 сухи тампона
- 2 пластира

#### 5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение, само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.



**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Годен до (края на 12-месечен период, ако се съхранява при стайна температура):

Да не се използва след тази дата.

Може да се съхранява при температури до 25 °C до 12 месеца в рамките на срока на годност, отбелязан върху етикета.

Отбележете новия срок на годност върху вторичната опаковка. След разтваряне, продуктът трябва да се използва в рамките на 3 часа. Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява.

Флаконът и предварително напълнената спринцовка да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Всяко неизползвано количество разтвор трябва да се изхвърли.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

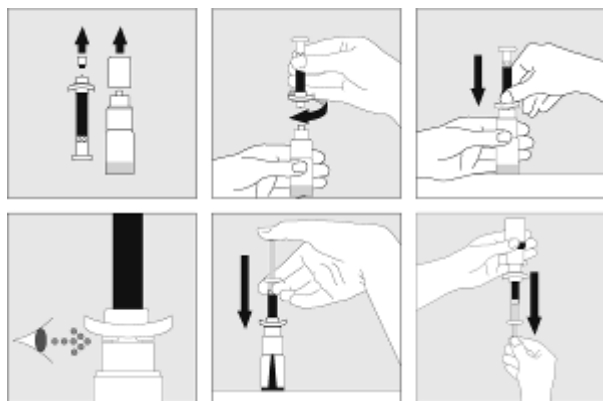
### 13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

### 14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

### 15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Прочетете листовката преди употреба.



### 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛ

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

### 17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

### 18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:  
SN:  
NN:

## ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

### КАРТОНЕНА КУТИЯ – ЗА АДАПТЕР ЗА ФЛАКОН

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KOGENATE Bayer 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (*октоког алфа*)

#### 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

KOGENATE Bayer 250 IU съдържа (250 IU / 2,5 ml) = 100 IU октоког алфа на ml след разтваряне.

KOGENATE Bayer 500 IU съдържа (500 IU / 2,5 ml) = 200 IU октоког алфа на ml след разтваряне.

KOGENATE Bayer 1000 IU съдържа (1000 IU / 2,5 ml) = 400 IU октоког алфа на ml след разтваряне.

KOGENATE Bayer 2000 IU съдържа (2000 IU / 5 ml) = 400 IU октоког алфа на ml след разтваряне.

KOGENATE Bayer 3000 IU съдържа (3000 IU / 2,5 ml) = 600 IU октоког алфа на ml след разтваряне.

#### 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Глицин, натриев хлорид, калиев хлорид, хистидин, полисорбат 80, захароза.

#### 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

##### Адаптер за флакон

- 1 флакон с прах за инжекционен разтвор
- 1 предварително напълнена спринцовка с 2,5 ml или 5 ml вода за инжекции с отделно бутало
- 1 адаптер за флакон
- 1 набор за венепункция
- 2 алкохолни тампона
- 2 сухи тампона
- 2 пластира

#### 5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение, само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Годен до (края на 12-месечен период, ако се съхранява при стайна температура):

Да не се използва след тази дата.

Може да се съхранява при температури до 25 °C до 12 месеца в рамките на срока на годност, отбелязан върху етикета.

Отбележете новия срок на годност върху вторичната опаковка. След разтваряне, продуктът трябва да се използва в рамките на 3 часа. Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява.

Флаконът и предварително напълнената спринцовка да се съхраняват в оригиналната опаковка, защитена от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Всяко неизползвано количество разтвор трябва да се изхвърли.

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

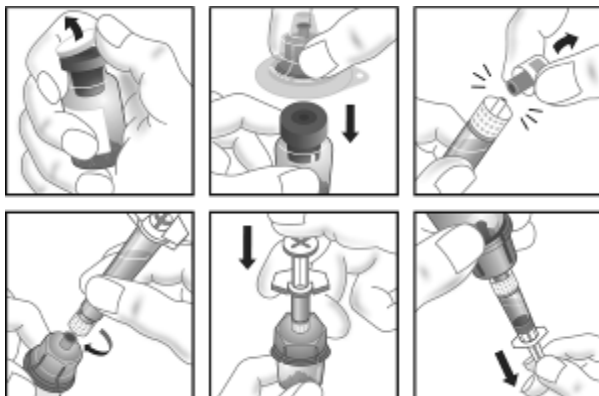
### 13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

### 14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

### 15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Прочетете внимателно листовката преди употреба.



### 16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛ

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

### 17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

### 18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон с прах за инжекционен разтвор

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

KOGENATE Bayer 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
KOGENATE Bayer 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (*октоког алфа*)

Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

250 IU октоког алфа (100 IU/ml след разтваряне)  
500 IU октоког алфа (200 IU/ml след разтваряне)  
1000 IU октоког алфа (400 IU/ml след разтваряне)  
2000 IU октоког алфа (400 IU/ml след разтваряне)  
3000 IU октоког алфа (600 IU/ml след разтваряне)

**6. ДРУГО**

Bayer-Logo

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Предварително напълнена спринцовка с 2,5 ml или 5 ml вода за инжекции

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Вода за инжекции

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

2,5 ml [за разтваряне на концентрации 250/500/1000 IU]

5 ml [за разтваряне на концентрации 2000/3000 IU]

**6. ДРУГО**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за потребителя

**KOGENATE Bayer 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
**KOGENATE Bayer 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
**KOGENATE Bayer 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
**KOGENATE Bayer 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
**KOGENATE Bayer 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа)  
(Recombinant coagulation factor VIII (octocog alfa))

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява KOGENATE Bayer и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате KOGENATE Bayer
3. Как да използвате KOGENATE Bayer
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате KOGENATE Bayer
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация.

### 1. Какво представлява KOGENATE Bayer и за какво се използва

KOGENATE Bayer съдържа активното вещество, човешки рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа).

KOGENATE Bayer се използва за лечение и профилактика на кръвоизливи при възрастни, юноши и деца от всички възрасти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт не съдържа фактора на фон Вилебранд и следователно не трябва да се използва за лечение на болестта на фон Вилебранд.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате KOGENATE Bayer

#### Не използвайте KOGENATE Bayer

- ако сте алергични към октоког алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 и в края на точка 2).
- ако сте алергични към миши белтъци или белтъци от хамстер.

Ако не сте сигурни за това, консултирайте се с Вашия лекар.

## **Предупреждения и предпазни мерки**

**Обърнете специално внимание при употребата на KOGENATE Bayer и говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако:**

- имате стягане в гърдите, замайване, гади Ви се или Ви прималява, или получавате замайване при изправяне, Вие може да имате алергична реакция към това лекарство. Ако тези оплаквания се появят, **веднага спрете приложението на продукта** и потърсете лекарска помощ.
- кръвоизливът Ви не се овладява с обичайната доза от това лекарство. Образуването на инхибитори (антитела) е известно усложнение, което може да възникне по време на лечението с всички лекарства, съдържащи фактор VIII. Тези инхибитори, особено във високи нива, спират правилното действие на лечението и Вие или Вашето дете ще бъдете проследявани внимателно за развитие на тези инхибитори. Ако кръвеното при Вас или това при Вашето дете не се контролира с KOGENATE Bayer, незабавно информирайте Вашия лекар.
- преди сте образували инхибитор към фактор VIII и преминаете на други продукти, съдържащи фактор VIII, може да сте изложен на риск от повторна поява на инхибитор.
- са Ви казвали, че имате заболяване на сърцето, или че имате риск за заболяване на сърцето, информирайте Вашия лекар или фармацевт.
- имате нужда от централен венозен катетър (central venous access device - CVAD) за приложението на KOGENATE Bayer. Може да сте в риск от усложнения, свързани с CVAD, включително локални инфекции, попадане на бактерии в кръвта (бактериемия) и образуването на кръвен съсирек в кръвоносния съд (тромбоза) на мястото, на което е поставен катетъра.

Вашият лекар може да Ви направи изследвания, които да потвърдят, че настоящата доза от това лекарство осигурява адекватни нива на фактор VIII.

## **Други лекарства и KOGENATE Bayer**

Взаимодействия с други лекарства не са известни. Въпреки това информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

## **Деца и юноши**

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят за всички възрасти, възрастни и деца.

## **Бременност, кърмене и фертилитет**

Опит във връзка с фертилитета или използването на KOGENATE Bayer по време на бременност и кърмене няма. Следователно, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не се очаква KOGENATE Bayer да повлияе фертилитета при мъже или жени, тъй като активното вещество естествено присъства в организма.

## **Шофиране и работа с машини**

Не е наблюдавано влияние върху способността да се шофира или работи с машини.

## **KOGENATE Bayer съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон и по тази причина се счита, че практически не съдържа натрий.

## **Документация**

Препоръчва се всеки път, когато използвате KOGENATE Bayer, да документирате името и партидният номер на продукта.

### 3. Как да използвате KOGENATE Bayer

Винаги използвайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### *Лечение на кръвотечение*

Вашият лекар ще изчисли дозата от това лекарство и колко често трябва да я получавате, за да постигнете необходимото ниво на активност на фактор VIII в кръвта. Лекарят трябва винаги да определя количеството от това лекарство, което трябва да се приложи, и честотата на приложение според Вашите индивидуални нужди. Колко KOGENATE Bayer трябва да използвате и колко често трябва да го използвате зависи от много фактори като:

- Вашето тегло
- тежестта на Вашата хемофилия
- къде е кръвотечението и доколко то е сериозно
- дали имате инхибитори и какво е количеството на инхибиторите
- нивото на фактор VIII, от което имате нужда.

#### *Профилактика на кръвотечение*

Ако използвате KOGENATE Bayer за предотвратяване на кръвоизливи (профилактика), Вашият лекар ще изчисли дозата за Вас. Обикновено ще бъде в границите от 20 IU до 40 IU октоког алфа/kg телесно тегло, прилагана на всеки 2 до 3 дни. В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали или по-високи дози.

#### *Лабораторни изследвания*

Силно се препоръчва да се извършват съответни лабораторни изследвания на Вашата плазма на подходящи интервали, за да се осигури достигането и поддържането на достатъчни нива на фактор VIII. Особено в случай на големи оперативни интервенции е задължително да се проведе внимателно проследяване на заместващото лечение чрез коагулационен анализ.

#### *Приложение при деца и юноши*

KOGENATE Bayer може да се използва при деца от всички възрасти.

#### *Ако кръвотечението не се овладява*

Ако нивото на фактор VIII във Вашата плазма не достигне очакваните стойности или ако кръвоизливът не се овладява с доза, която изглежда достатъчна, може да сте образували инхибитори срещу фактор VIII. Това трябва да се определи от лекар специалист. Ако имате чувство, че ефекта на това лекарство е много силен или много слаб, говорете с Вашия лекуващ лекар.

#### *Пациенти с инхибитори*

Ако Вашият лекар Ви е казал, че сте образували инхибитори към фактор VIII, може да се нуждаете от по-големи количества от това лекарство от преди за контрол на кръвоизливите. Ако тази доза не овладява Вашия кръвоизлив, Вашият лекар може да Ви даде допълнително количество от продукта, фактор VIIa концентрат или (активиран) протромбинов комплекс концентрат.

Тези лечения трябва да бъдат назначени от лекари - специалисти в лечението на пациенти с хемофилия А. Говорете с Вашия лекар, ако бихте искали допълнителна информация за това. Не повишава дозата лекарство, която използвате, за да контролирате Вашето кръвотечение, без консултация с Вашия лекар.

#### *Продължителност на лечението*

Вашият лекар ще Ви каже колко често и на какви интервали трябва да се прилага това лекарство.

Обикновено заместващото лечение с KOGENATE Bayer е за цял живот.

## Как се дава KOGENATE Bayer

Това лекарство е предназначено само за инжекция във вена за 2 до 5 минути в зависимост от целия обем и Вашето ниво на комфорт, и трябва да се използва в рамките на 3 часа след разтваряне.

*Как KOGENATE Bayer се приготвя за приложение*

Използвайте само медицинските изделия (флакон с прах с Bio-Set трансферно устройство, предварително напълнена спринцовка, съдържаща разтворител и набор за венепункция), които са предоставени с всяка опаковка на това лекарство. Ако тези компоненти не могат да се използват, свържете се с Вашия лекар. Ако някой от компонентите на опаковката е разпечатан или повреден, не го използвайте.

Преди приложение трябва да филтрувате разтворения продукт за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. **Филтрувайте** като следвате стъпките за приготвяне и/или приложение, описани по-долу. Използвайте приложения набор за венепункция, понеже той включва и проточен филтър. Ако не е възможно да използвате приложения набор за венепункция, използвайте отделен филтър, както Вашата медицинска сестра или Вашият лекар са Ви инструктирали.

Не използвайте приложения към продукта набор за венепункция за вземане на кръвна проба, понеже той съдържа проточен филтър. Ако се налага преди инфузията да се вземе кръвна проба, използвайте набора за приложение без филтър и след това инжектирайте това лекарство през инжекционен филтър. Ако имате някакви въпроси относно това лекарство и съвместимите с него самостоятелни филтри, свържете се с Вашия лекар.

Това лекарство **не** трябва да се смесва с други инфузионни разтвори. Спазвайте строго указанията на Вашия лекар и използвайте **подробните указания за разтваряне и приложение дадени в края на тази листовка.**

### Ако сте използвали повече от необходимата доза KOGENATE Bayer

Не са съобщени случаи на предозиране с рекомбинантния коагулационен фактор VIII. Ако сте използвали повече от необходимата доза KOGENATE Bayer, уведомете Вашия лекар.

### Ако сте пропуснали да използвате KOGENATE Bayer

- Поставете Вашата следваща доза веднага и продължете на редовни интервали, според назначението на Вашия лекар.
- **Не** прилагайте двойна доза за компенсиране на пропуснатата доза.

### Ако сте спрели употребата на KOGENATE Bayer

**Не** спирайте да използвате KOGENATE Bayer без да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най- **тежките** нежелани лекарствени реакции са **хипертонични реакции** или анафилактичен шок (рядка нежелана реакция).

В случай че се развият алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да **спрат веднага**. **Моля консултирайте се веднага с Вашия лекар.**

При деца, които преди това не са били лекувани с лекарства, съдържащи фактор VIII, може да се образуват инхибиторни антитела (вижте точка 2) много често (повече от 1 на 10 пациенти); но при пациентите, които са получавали предишно лечение с фактор VIII (повече от 150 дни лечение), рискът е нечест (по-малко от 1 на 100 пациенти). Ако това се случи, Вашите лекарства или тези на Вашето дете може да спрат да действат както трябва и Вие или Вашето дете може да получите продължително кървене. Ако това се случи, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

#### **Други възможни нежелани лекарствени реакции:**

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- обрив/сърбящ обрив
- локални реакции там, където сте инжектирали лекарството (напр. чувство на парене, временно зачервяване)

**Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти):

- реакции на свръхчувствителност, включващи тежка внезапна алергична реакция (която може да включва копривна треска, гадене, уртикария, ангиоедем, втрисане, зачервяване, главоболие, сънливост, хриптене или затруднено дишане, безпокойство, тахикардия, мравучкане или анафилактичен шок (напр. стягане в гърдите/ чувство на общо неразположение, световъртеж и гадене, и леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- повишена температура

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- извращение на вкуса (странен вкус)

Ако забележите някои от следните симптоми по време на инжектиране/инфузия:

- стягане в гърдите/общо чувство на неразположение
- замайване
- лека хипотония (леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- гадене

Това може да означава ранно предупреждение за свръхчувствителност и анафилактични реакции.

Ако се появят алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да **спрат веднага. Моля консултирайте се веднага с Вашия лекар.**

#### *Реакции на свръхчувствителност*

По време на клинични проучвания нито един пациент не е образувал клинично значими количества антитела срещу следите от миши белтък и белтък от хамстер, съдържащи се в продукта. Съществува възможност от алергични реакции към вещества, които се съдържат в това лекарство, напр. следи от миши белтък и белтък от хамстер, при определени предразположени пациенти.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате KOGENATE Bayer

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява. Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

В рамките на срока на годност, обозначен върху етикета, можете да съхранявате това лекарство в неговата картонена опаковка при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от 12 месеца. В този случай срокът на годност на това лекарство изтича в края на този 12-месечен период или на датата, обозначена върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Трябва да отбележите новия срок на годност върху картонената опаковка.

**Не** съхранявайте в хладилник след разтваряне. Готовият разтвор трябва да се използва в рамките на 3 часа. Този продукт е само за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожи.

**Не** използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

**Не** използвайте това лекарство, ако забележите частици или разтворът е мътен.

**Не** изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа KOGENATE Bayer

#### *Прах*

**Активното** вещество е човешки коагулационен фактор VIII (октоког алфа), произведен чрез рекомбинантна ДНК технология. Всеки флакон KOGENATE Bayer съдържа номинално 250, 500, 1000, 2000 или 3000 IU октоког алфа.

**Другите** съставки са глицин, натриев хлорид, калциев хлорид, хистидин, полисорбат 80 и захароза (вижте края на точка 2).

#### *Разтворител*

Вода за инжекции

### Как изглежда KOGENATE Bayer и какво съдържа опаковката

KOGENATE Bayer се предлага като прах и разтворител за инжекционен разтвор и е сух бял до бледо жълт прах или компактна маса. Предварително напълнената спринцовка съдържа вода за инжекции, която се използва за разтваряне на съдържанието на флакона. След разтваряне разтворът е бистър. Медицински изделия за разтваряне и приложение се доставят с всяка опаковка от това лекарство.

Всяка опаковка KOGENATE Bayer съдържа флакон с Bio-Set трансферна система и предварително напълнена спринцовка с отделно бутало, както и набор за венепункция (за инжекция във вена), два алкохолни тампона, два сухи тампона и два пластира.

**Притежател на разрешението за употреба и производител**

**Притежател на разрешението за употреба**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**Производител**

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

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

**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

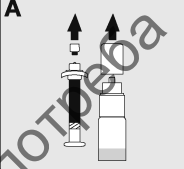
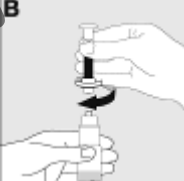
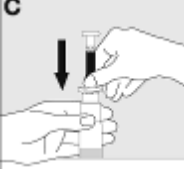
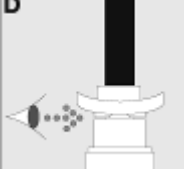
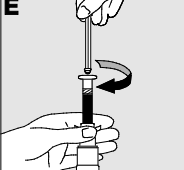


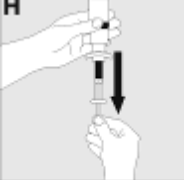
Tel: +44-(0)118 206 3000


**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



**Подробни указания за разтваряне и приложение на KOGENATE Bayer, като се използва флакон с капаче за разтваряне (Bio-Set система):**

1.	Измийте ръцете си грижливо със сапун и топла вода. Разтворът трябва да бъде приготвен на чиста и суха повърхност.	
2.	Затоплете затворения флакон и спринцовката с разтворителя във вашите ръце, докато почувствате, че са затоплени колкото ръцете ви. Материалът не трябва да бъде по-топъл от телесна температура (да не превишава 37°C). Подсушава се евентуално наличната влага от флакона.	
3.	Махнете капачето от флакона с прах чрез внимателно движение, което се извършва няколко пъти, докато в същото време се дърпа нагоре. Махнете запушалката, прикрепена към бялата капачка на спринцовката (A).	
4.	Внимателно поставете спринцовката към флакона с прах (B).	
5.	Поставете флакона изправен на твърда, не-хлъзгава повърхност и дръжте внимателно с ръка. След това натиснете силно защитната плочка до върха на спринцовката, като използвате вашия палец и показалец (C), докато тя допре края на Bio-Set.	
	Това показва, че системата е активирана (D).	
6.	Поставете буталото на спринцовката с въртеливо движение в гумената мембрана на спринцовката (E).	
7.	Инжектирайте разтворителя във флакона с праха чрез бавно натискане на буталото надолу. (F).	
8.	Разтворете праха с внимателно въртеливо движение на флакона. (G). Да <b>не</b> се разклаща грубо! Трябва да сте сигурни, че прахът е разтворен напълно преди употреба. Преди приложение проверете визуално за наличие на видими частици или за промени в цвета. Да <b>не</b> се използват разтвори, съдържащи видими частици или са мътни.	
9.	Обърнете флакона/спринцовка и прехвърлете разтвора чрез внимателно и плавно изтегляне на буталото (H). Трябва да сте сигурни, че цялото количество разтвор е изтеглено в спринцовката. Като държите спринцовката изправена, отстранете въздуха натискайки буталото.	

10. Поставете турникет. Определете мястото за инжекция, почистете кожата с алкохолен тампон и обработете антисептично инжекционното място, както ви е посъветвал Вашият лекар. Пунктирайте вената и обезопасете мястото на венепункцията с пластир.	
11. Отделете спринцовката от флакона <b>(I)</b> .	
12. Прикрепете спринцовката към набора за венепункция чрез завъртане по посока на часовниковата стрелка и се убедете, че няма кръв в спринцовката <b>(J)</b> .	
13. Свалете турникета.	
14. Инжектирайте разтвора във вена в продължение на 2 до 5 минути, като контролирате визуално позицията на иглата. Скоростта на приложение трябва да се определи от Вашия комфорт, но не трябва да е по-висока от 2 ml в минута.	
15. Ако е необходима допълнителна доза, махнете празната спринцовка със завъртане обратно на часовниковата стрелка. Разтворете желаното количество от продукта, повтаряйки стъпки 2 – 9, като използвате нова спринцовка и я свържете към системата за венепункция.	
16. Ако не е необходима друга доза, отстранете системата за венепункция и спринцовката. Дръжте внимателно тампона над инжекционното място върху опънатата ръка за приблизително 2 минути. Накрая поставете малка компресивна превръзка върху инжекционното място и преценете, дали е необходима лепенка.	

Лекарствен продукт с неважно разрешение за употреба

## Листовка: информация за потребителя

**KOGENATE Bayer 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
**KOGENATE Bayer 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
**KOGENATE Bayer 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
**KOGENATE Bayer 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
**KOGENATE Bayer 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор**  
Рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа)  
(Recombinant coagulation factor VIII (octocog alfa))

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява KOGENATE Bayer и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате KOGENATE Bayer
3. Как да използвате KOGENATE Bayer
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате KOGENATE Bayer
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация.

### 1. Какво представлява KOGENATE Bayer 250 IU и за какво се използва

KOGENATE Bayer съдържа активното вещество, човешки рекомбинантен коагулационен фактор VIII (октоког алфа).

KOGENATE Bayer се използва за лечение и профилактика на кръвоизливи при възрастни, юноши и деца от всички възрасти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт не съдържа фактора на фон Вилебранд и следователно не трябва да се използва за лечение на болестта на фон Вилебранд.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате KOGENATE Bayer

#### Не използвайте KOGENATE Bayer

- ако сте алергични към октоког алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 и в края на точка 2).
- ако сте алергични към миши белтъци или белтъци от хамстер.

Ако не сте сигурни за това, консултирайте се с Вашия лекар.

## **Предупреждения и предпазни мерки**

**Обърнете специално внимание при употребата на KOGENATE Bayer и говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако:**

- имате стягане в гърдите, замайване, гади Ви се или Ви прималява, или получавате замайване при изправяне, Вие може да имате алергична реакция към това лекарство. Ако тези оплаквания се появят, **веднага спрете приложението на продукта** и потърсете лекарска помощ.
- кръвоизливът Ви не се овладява с обичайната доза от това лекарство. Образоването на инхибитори (антитела) е известно усложнение, което може да се получи при лечение с всички лекарства, съдържащи фактор VIII. Тези инхибитори, особено при високи нива, възпрепятстват правилното протичане на лечението и Вие или Вашето дете ще бъдете внимателно проследявани за образуването им. Ако Вашето кървене или кървенето на Вашето дете не се повлиява от KOGENATE Bayer, уведомете незабавно Вашия лекар.
- преди сте образували инхибитор към фактор VIII и преминете на други продукти, съдържащи фактор VIII, може да сте изложен на риск от повторна поява на инхибитор.
- са Ви казвали, че имате заболяване на сърцето, или че имате риск за заболяване на сърцето, информирайте Вашия лекар или фармацевт
- имате нужда от централен венозен катетър (central venous access device - CVAD) за приложението на KOGENATE Bayer. Може да сте в риск от усложненията, свързани с CVAD, включително локални инфекции, попадане на бактерии в кръвта (бактериемия) и образуването на кръвен съсирек в кръвоносния съд (тромбоза) на мястото, на което е поставен катетъра.

Вашият лекар може да Ви направи изследвания, които да потвърдят, че настоящата доза от това лекарство осигурява адекватни нива на фактор VIII.

### **Други лекарства и KOGENATE Bayer**

Взаимодействия с други лекарства не са известни. Въпреки това информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

### **Деца и юноши**

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят за всички възрасти, възрастни и деца.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Опит във връзка с фертилитета или използването на KOGENATE Bayer по време на бременност и кърмене няма. Следователно, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не се очаква KOGENATE Bayer да повлияе фертилитета при мъже или жени, тъй като активното вещество естествено присъства в организма.

### **Шофиране и работа с машини**

Не е наблюдавано влияние върху способността да се шофира или работи с машини.

### **KOGENATE Bayer съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон и по тази причина се счита, че практически не съдържа натрий.

### **Документация**

Препоръчва се всеки път, когато използвате KOGENATE Bayer, да документирате името и партидният номер на продукта.

### 3. Как да използвате KOGENATE Bayer

Винаги използвайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### *Лечение на кръвотечение*

Вашият лекар ще изчисли дозата от това лекарство и колко често трябва да я получавате, за да постигнете необходимото ниво на активност на фактор VIII в кръвта. Лекарят трябва винаги да определя количеството от това лекарство, което трябва да се приложи, и честотата на приложение според Вашите индивидуални нужди. Колко KOGENATE Bayer трябва да използвате и колко често я трябва да го използвате зависи от много фактори като:

- Вашето тегло
- тежестта на Вашата хемофилия
- къде е кръвотечението и доколко то е сериозно
- дали имате инхибитори и какво е количеството на инхибиторите
- нивото на фактор VIII, от което имате нужда.

#### *Профилактика на кръвотечение*

Ако използвате KOGENATE Bayer за предотвратяване на кръвоизливи (профилактика), Вашият лекар ще изчисли дозата за Вас. Обикновено ще бъде в границите от 20 до 40 IU октоког алфа/kg телесно тегло, прилагана на всеки 2 до 3 дни. В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали или по-високи дози.

#### *Лабораторни изследвания*

Силно се препоръчва да се извършват съответни лабораторни изследвания на Вашата плазма на подходящи интервали, за да се осигури достигането и поддържането на достатъчни нива на фактор VIII. Особено в случай на големи оперативни интервенции е задължително да се проведе внимателно проследяване на заместващото лечение чрез коагулационен анализ.

#### *Приложение при деца и юноши*

KOGENATE Bayer може да се използва при деца от всички възрасти.

#### *Ако кръвотечението не се овладява*

Ако нивото на фактор VIII във Вашата плазма не достигне очакваните стойности или ако кръвоизливът не се овладява с доза, която изглежда достатъчна, може да сте образували инхибитори срещу фактор VIII. Това трябва да се определи от лекар специалист. Ако имате чувство, че ефекта на това лекарство е много силен или много слаб, говорете с Вашия лекуващ лекар.

#### *Пациенти с инхибитори*

Ако Вашият лекар Ви е казал, че сте образували инхибитори към фактор VIII, може да се нуждаете от по-големи количества от това лекарство от преди за контрол на кръвоизливите. Ако тази доза не овладява Вашия кръвоизлив, Вашият лекар може да Ви даде допълнително количество от продукта, фактор VIIa концентрат или (активиран) протромбинов комплекс концентрат.

Тези лечения трябва да бъдат назначени от лекари - специалисти в лечението на пациенти с хемофилия А. Говорете с Вашия лекар, ако бихте искали допълнителна информация за това. Не повишава дозата лекарство, която използвате, за да контролирате Вашето кръвотечение, без консултация с Вашия лекар.

#### *Продължителност на лечението*

Вашият лекар ще Ви каже колко често и на какви интервали трябва да се прилага това лекарство.

Обикновено заместващото лечение с KOGENATE Bayer е за цял живот.

## Как се дава KOGENATE Bayer

Това лекарство е предназначено само за инжекция във вена за 2 до 5 минути в зависимост от целия обем и Вашето ниво на комфорт, и трябва да се използва в рамките на 3 часа след разтваряне.

*Как KOGENATE Bayer се приготвя за приложение*

Използвайте само медицинските изделия (адаптер за флакона, предварително напълнена спринцовка, съдържаща разтворител и набор за венепункция), които са предоставени с всяка опаковка на това лекарство. Ако тези компоненти не могат да се използват, свържете се с Вашия лекар. Ако някой от компонентите на опаковката е разпечатан или повреден, не го използвайте.

Преди приложение трябва да филтрувате разтворения продукт за отстраняване на евентуални твърди частици от разтвора. **Филтрувайте като използвате адаптера за флакон.**

Не използвайте приложения към продукта набор за венепункция за вземане на кръвна проба, понеже той съдържа проточен филтър.

Това лекарство **не** трябва да се смесва с други инфузионни разтвори. Не използвайте разтвори, които съдържат видими частици или са мътни. Спазвайте строго указанията на Вашия лекар и използвайте **подробните указания за разтваряне и приложение дадени в края на тази листовка.**

### **Ако сте използвали повече от необходимата доза KOGENATE Bayer**

Не са съобщени случаи на предозирание с рекомбинантния коагулационен фактор VIII.

Ако сте използвали повече от необходимата доза KOGENATE Bayer, уведомете Вашия лекар.

### **Ако сте пропуснали да използвате KOGENATE Bayer**

- Поставете Вашата следваща доза веднага и продължете на редовни интервали, според назначението на Вашия лекар.
- **Не** прилагайте двойна доза за компенсиране на пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели употребата на KOGENATE Bayer**

**Не** спирайте да използвате KOGENATE Bayer без да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-тежките нежелани лекарствени реакции са **хипертонични реакции** или анафилактичен шок (рядка нежелана реакция).

В случай че се развият алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да **спрат веднага**. **Моля консултирайте се веднага с Вашия лекар.**

При деца, които преди това не са били лекувани с лекарства, съдържащи фактор VIII, инхибиторни антитела (вж. точка 2) могат да се образуват много често (повече от 1 на 10 пациенти); въпреки това, при пациентите, които преди това са получили лечение с лекарства, съдържащи фактор VIII (повече от 150 дни лечение), рискът е нечест (по-малко от 1 на 100 пациенти). Ако това се случи, Вашето лекарство или лекарството на Вашето дете може

да спре да функционира правилно и Вие или Вашето дете може да получите постоянно кървене. Ако това се случи, трябва да уведомите незабавно Вашия лекар.

### Други възможни нежелани лекарствени реакции:

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- обрив/сърбящ обрив
- локални реакции там, където сте инжектирали лекарството (напр. чувство на парене, временно зачервяване)

**Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 пациенти):

- реакции на свръхчувствителност, включващи тежка внезапна алергична реакция (която може да включва копривна треска, гадене, уртикария, ангиоедем, втрисане, зачервяване, главоболие, сънливост, хриптене или затруднено дишане, безпокойство, тахикардия, мравучкане или анафилактичен шок напр. стягане в гърдите/ чувство на общо неразположение, световъртеж и гадене, и леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- повишена температура

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- извращение на вкуса (странен вкус)

Ако забележите някои от следните симптоми по време на инжектиране/инфузия:

- стягане в гърдите/общо чувство на неразположение
- замайване
- лека хипотония (леко понижено кръвно налягане, от което може да Ви прималее при изправяне)
- гадене

Това може да означава ранно предупреждение за свръхчувствителност и анафилактични реакции.

Ако се появят алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да **спрат веднага. Моля консултирайте се веднага с Вашия лекар.**

### *Реакции на свръхчувствителност*

По време на клинични проучвания нито един пациент не е образувал клинично значими количества антитела срещу следите от миши белтък и белтък от хамстер, съдържащи се в продукта. Съществува възможност от алергични реакции към вещества, които се съдържат в това лекарство, напр. следи от миши белтък и белтък от хамстер, при определени предразположени пациенти.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате KOGENATE Bayer

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2 - 8 °C). Да не се замразява. Флаконите да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

В рамките на срока на годност, обозначен върху етикета, можете да съхранявате това лекарство в неговата картонена опаковка при стайна температура (до 25 °C) за ограничен период от 12 месеца. В този случай срокът на годност на това лекарство изтича в края на този 12-месечен период или на датата, обозначена върху флакона – което от двете настъпи по-рано. Трябва да отбележите новия срок на годност върху картонената опаковка.

**Не** съхранявайте в хладилник след разтваряне. Готовият разтвор трябва да се използва в рамките на 3 часа. Този продукт е само за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожи.

**Не** използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

**Не** използвайте това лекарство, ако забележите частици или разтворът е мътен.

**Не** изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа KOGENATE Bayer

#### *Прах*

**Активното** вещество е човешки коагулационен фактор VIII (октоког алфа), произведен чрез рекомбинантна ДНК технология. Всеки флакон KOGENATE Bayer съдържа номинално 250, 500, 1000, 2000 или 3000 IU октоког алфа.

**Другите** съставки са глицин, натриев хлорид, калциев хлорид, хистидин, полисорбат 80 и захароза (вижте края на точка 2).

#### *Разтворител*

Вода за инжекции

### Как изглежда KOGENATE Bayer и какво съдържа опаковката

KOGENATE Bayer се предлага като прах и разтворител за инжекционен разтвор и е сух бял до бледо жълт прах или компактна маса. Предварително напълнената спринцовка съдържа вода за инжекции, която се използва за разтваряне на съдържанието на флакона.

След разтваряне разтворът е бистър. Медицински изделия за разтваряне и приложение се доставят с всяка опаковка от това лекарство.

Всяка опаковка KOGENATE Bayer съдържа флакон и предварително напълнена спринцовка с отделно бутало, както и адаптер за флакона, набор за венепункция (за инжекция във вена), два алкохолни тампона, два сухи тампона и два пластира.



**Притежател на разрешението за употреба и производител**

**Притежател на разрешението за употреба**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Германия

**Производител**

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

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

**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


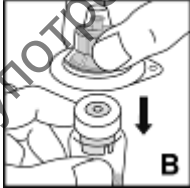
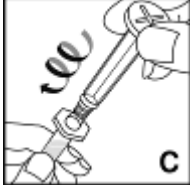
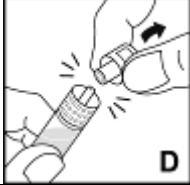
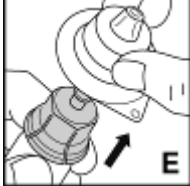
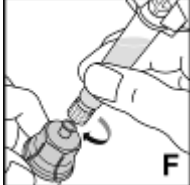
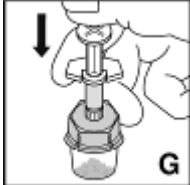
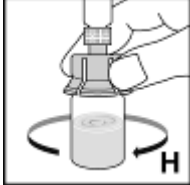
**United Kingdom**



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

**Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

**Подробни указания за разтваряне и приложение на KOGENATE Bayer, като се използва флакон с адаптер за флакон:**

1.	Измийте ръцете грижливо със сапун и топла вода.	
2.	Затоплете затворения флакон и спринцовката с разтворител във вашите ръце до комфортна температура (да не превишава 37°C).	
3.	Махнете защитното капаче от флакона (A) и почистете гумената запушалка на флакона с алкохолен тампон, и го оставате да изсъхне на въздуха преди употреба.	
4.	Поставете <b>флакона с продукта</b> на твърда, не-хлъзгаща се повърхност. Отлепете хартиения капак на пластмасовата кутия на адаптера на флакона. <b>Не</b> изваждайте адаптера от пластмасовата кутия. Като държите пластмасовата кутия, поставете я над продукта и силно натиснете надолу (B). Адаптерът ще щракне над капачката на флакона. <b>Не</b> махайте кутията на адаптера на този етап.	
5.	Дръжте предварително напълнената спринцовка с вода за инжекции изправена, хванете буталото, както на схемата, и го прикрепете чрез завъртане по посока на часовниковата стрелка в капучианката с резба (C).	
6.	Дръжте спринцовката за тялото и махнете капачето от върха (D). Не докосвайте върха на спринцовката с вашата ръка или друга повърхност. Оставете спринцовката настрана за по-нататъшна употреба.	
7.	Сега махнете и унищожете кутията на адаптера (E).	
8.	Прикрепете предварително напълнената спринцовка към резбата на адаптера чрез завъртане по посока на часовниковата стрелка. (F).	
9.	Инжектирайте разтворителя чрез бавно натискане на буталото надолу (G).	
10.	Завъртете внимателно флакона, докато целият материал е напълно разтворен (H). Не разклащайте флакона. Уверете се, че праха е напълно разтворен. Преди приложение проверете визуално за наличие на видими частици или за промени в цвета. Да не се използват разтвори, които съдържат видими частици или са мътни.	

<p>11. Дръжте флакона накрая над адаптера и спринцовката (I). Напълнете спринцовката чрез изтегляне на буталото бавно и гладко. Трябва да сте сигурни, че цялото количество разтвор е изтеглено в спринцовката. Дръжте спринцовката изправена и натискайте буталото, докато отстраните въздуха.</p>	
<p>12. Поставете турникет на ръката си.</p>	
<p>13. Определете мястото за инжекция, почистете кожата с алкохолен тампон и обработете антисептично инжекционното място, както ви е посъветвал Вашият лекар.</p>	
<p>14. Пунктирайте вената и обезопасете мястото на венепункцията с пластир.</p>	
<p>15. Като държите адаптера на флакона на място, отделете спринцовката от адаптера на флакона (последният трябва да остане прикрепен към флакона). Прикрепете спринцовката към набора за венепункция и се уверете, че няма навлязла кръв в спринцовката (J).</p>	
<p>16. Свалете турникета.</p>	
<p>17. Инжектирайте разтвора интравенозно в продължение на 2 до 3 минути, като контролирате визуално позицията на иглата. Скоростта на приложение трябва да се определи от Вашия комфорт, но не трябва да е по-висока от 2 ml в минута.</p>	
<p>18. Ако е необходима допълнителна доза, използвайте нова спринцовка с продукт, разтворен според написаното по-горе.</p>	
<p>19. Ако не е необходима друга доза, отстранете системата за венепункция и спринцовката. Дръжте здраво тампона над инжекционното място върху опънатата ръка за приблизително 2 минути. Накрая поставете малка компресивна превръзка върху инжекционното място и преценете, дали е необходима лепенка.</p>	

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**Приложение IV**

**Научни заключения**

## Научни заключения

Понастоящем лечението на вродена хемофилия се базира на профилактична терапия или заместителна терапия с коагулационен фактор VIII (FVIII) при необходимост. Заместителната терапия с FVIII може основно да се категоризира в два обширни класа продукти: извлечени от плазма (pdFVIII) и рекомбинантни (rFVIII) FVIII. В Европейския съюз са издадени разрешения за употреба на голямо разнообразие от отделни продукти, съдържащи pdFVIII и rFVIII.

Основното усложнение на терапията с FVIII е възникването на алоантитела на IgG (инхибитори), които неутрализират активността на FVIII, причинявайки загуба на контрол върху кръвенето. Лечението на пациенти, които са развили инхибитори, налага внимателно индивидуално управление, като може да се наблюдава резистентност към терапията.

Лечението с pdFVIII, както и с rFVIII може да доведе до развитие на инхибитори (измерени по метода „Наймеген“ на анализа по Бетезда и дефинирани като  $\geq 0,6$  Бетезда единици (BU) за инхибитори с „нисък титър“ и  $>5$  BU за инхибитори с „висок титър“).

Развитие на инхибитори при пациенти с хемофилия А, приемащи продукти с FVIII, се наблюдава предимно при нелекувани преди това пациенти (НПП) или минимално лекувани пациенти (МЛП), които са все още в рамките на първите 50 дни на експозиция (ДЕ) на лечението. При лекувани преди това пациенти (ЛПП) е по-малко вероятно да възникнат инхибитори.

Известните рискови фактори за развитие на инхибитори могат да се групират на фактори, свързани с пациента, и фактори, свързани с лечението:

- Рисковите фактори, свързани с пациента, включват вид мутация на ген F8, тежест на хемофилията, етническа принадлежност, фамилен анамнез за развитие на инхибитори и вероятно състава на HLA-DR (човешки левкоцитен антиген - антиген D свързан).
- Факторите, свързани с лечението, включват интензивност на експозицията, брой дни на експозиция (ДЕ), лечение по необходимост, представляващо по-голям риск от профилактика, особено в контекста на сигнали за опасност като травма или операция, както и младата възраст при първо лечение, представляваща по-висок риск.

Все още не е установено дали има значителни разлики при риска от развитие на инхибитори между различните видове заместителни продукти, съдържащи FVIII. Различията между продуктите във всеки клас FVIII, а оттам и в диференциалните рискове между отделните продукти, са биологично правдоподобни. Класът pdFVIII се състои от продукти със или без фактор на фон Вилебранд (VWF), като тези с VWF съдържат различни нива на VWF. Някои експериментални проучвания предлагат роля за VWF, състояща се в предпазване на FVIII епитопи от разпознаване от антиген-представящите клетки, като по този начин се намалява имуногенността, макар че това остава само на теория. VWF не присъства в rFVIII, но е налице значителна хетерогенност в рамките на класа rFVIII, например поради различните прилагани производствени процеси с широка гама продукти от различни производители, произвеждани през последните 20 години. Тези различни производствени процеси (включително различните клетъчни линии, използвани за проектиране на продукти с rFVIII), могат на теория да доведат до диференциална имуногенност.

През май 2016 г. в New England Journal of Medicine е публикувано открито, рандомизирано, контролирано изпитване, целящо да изследва честотата на поява на инхибитори между двата класа (продукти с pdFVIII спрямо продукти с rFVIII)<sup>1</sup>. Това изпитване, известно като проучването SIPPET ( „Изследване на инхибитори при малки деца, изложени на плазмени

<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)

продукти“), е проведено, за да оцени относителния риск на инхибиторите при пациенти, лекувани с pdFVIII в сравнение с rFVIII. То установява, че при пациентите, лекувани с продукти, съдържащи rFVIII, има 87% по-висока честота на поява на всички инхибитори в сравнение с пациентите, лекувани с pdFVIII (който съдържа VWF) (коефициент на риска, 1,87; 95% ДИ, 1,17 до 2,96).

На 6 юли 2016 г. Paul-Ehrlich-Institut Germany инициира сезиране, по силата на член 31 на Директива 2001/83/ЕО, произтичащо от данните за фармакологична бдителност, и поиска от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) да извърши оценка на потенциалното въздействие на резултатите от проучването SIPPET върху разрешените за употреба на съответните продукти, съдържащи FVIII, както и да издаде препоръка относно това дали те трябва да бъдат запазени, изменени, временно преустановени или отменени и дали трябва да се въведат мерки за намаляване на риска. Сезирането акцентира върху риска от развитие на инхибитори при НПП.

В допълнение към скорошната публикация за проучването SIPPET, притежателите на разрешения за употреба (ПУ) бяха помолени да представят оценка на потенциалното въздействие на резултатите от това проучване, както и други съответни данни за безопасност по отношение на развитието на инхибитори при НПП, върху разрешените за употреба на техните продукти, съдържащи FVIII, включително обмисляне на мерки за намаляване на риска.

Водещите автори на проучването SIPPET също бяха поканени да отговорят на списък от въпроси, касаещи методите и резултатите от проучването, както и да представят своите заключения на пленарната среща на PRAC през февруари 2017 г. Информацията, предоставена от водещите автори на проучването SIPPET по време на процеса на сезиране, също е взета предвид от PRAC при изготвяне на заключението.

## **Клинично обсъждане**

### *Публикувани обсервационни проучвания*

Отговорите на ПУ се позовават на редица публикувани обсервационни проучвания (CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO и други), чиято цел е била да оценят диференциалните рискове от развитие на инхибитори между класовете pdFVIII и rFVIII, както и какъвто и да било диференциален риск от развитие на инхибитори между продуктите в рамките на класа rFVIII.

Тези проучвания дават различни резултати и страдат от ограниченията на обсервационните проучвания, по-специално от възможна систематична грешка, свързана с подбора. Рискът от развитие на инхибитори е многофакторен (освен всеки предполагаем риск, свързан с продукта) и такива проучвания невинаги са в състояние да съберат информация за съответните ковариати и да приспособят анализите по съответния начин; остатъчното обръкване неизбежно представлява значителна неопределеност. Освен това с течение на времето са настъпили промени в производствения процес на отделните продукти, както и промени в режимите на лечение между центровете, поради което невинаги са възможни „успоредни“ сравнения между продуктите. Тези фактори затрудняват и усложняват регулирането на подобни проучвания и тълкуването на резултатите.

Проучването CANAL<sup>2</sup> не открива данни за разлика между класовете, включително продукти с pdFVIII със значително количество фактор на фон Вилебранд; за „клинично значими“ инхибитори коригираният коефициент на риска е 0,7 (95% ДИ 0,4-1,1), а за инхибитори с висок титър ( $\geq 5$  BU) е 0,8 (95% ДИ 0,4-1,3).

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

Проучването RODIN/Pednet<sup>3</sup> също не открива данни за различие между класовете относно риска от инхибитори между всички продукти с pdFVIII спрямо всички продукти с rFVIII; за „клинично значими“ инхибитори коригираният коефициент на риска е 0,96 (95% ДИ 0,62-1,49), а за инхибитори с висок титър ( $\geq 5$  BU/ml) е 0,95 (95% ДИ 0,56-1,61). Това проучване обаче открива данни за повишен риск от инхибитори (всички и с висок титър) за 2<sup>по</sup> поколение rFVIII октоког алфа (Kogenate FS/Helixate NexGen) в сравнение с 3<sup>то</sup> поколение rFVIII актоког алфа (което е установено единствено от данни за Advate).

Подобно на RODIN/Pednet, проучването UKHCDO установява значителен повишен риск от инхибитори (всички и с висок титър) за Kogenate FS/Helixate NexGen (2<sup>по</sup> поколение rFVIII) в сравнение с Advate (3<sup>то</sup> поколение rFVIII). Това обаче става незначително при изключване на пациентите от Обединеното кралство (включени също в проучването RODIN/Pednet). Налице са и данни за повишен риск при Refacto AF (друг 3<sup>то</sup> поколение rFVIII) спрямо Advate, но само за развитие на всички инхибитори. Подобно на проучването UKHCDO, проучването FranceCoag също не установява значителен повишен риск за който и да е от продуктите с rFVIII спрямо Advate при изключване на пациентите от Франция (също в проучването RODIN/Pednet).

Преди настоящото сезиране се отбелязва, че PRAC вече е взел предвид заключенията от проучванията RODIN/Pednet, UKHCDO и FranceCoag за разрешенията за употреба в ЕС на продукти, съдържащи FVIII. През 2013 г. PRAC излезе със заключение, че резултатите от RODIN/Pednet не са достатъчно надеждни да подкрепят заключението, че Kogenate FS/Helixate NexGen се свързва с повишен риск от развитие на инхибитори на фактор VIII в сравнение с други продукти. През 2016 г. PRAC взе под внимание резултатите от мета-анализа на всичките три проучвания (RODIN/Pednet, UKHCDO и FranceCoag studies) и отново стигна до заключение, че наличните към момента данни не потвърждават, че Kogenate Bayer/Helixate NexGen се свързва с повишен риск от инхибитори на фактор VIII в сравнение с други продукти, съдържащи рекомбинантен фактор VIII, при НПП.

#### *Спонсорирани от ПРУ проучвания*

ПРУ предоставиха анализ на развитието на инхибитори с нисък и с висок титър при НПП с тежка хемофилия А (FVIII < 1%) от всички клинични изпитвания и обсервационни проучвания, проведени с техни продукти, заедно с критично обсъждане на ограниченията на тези проучвания.

Данните са взети от много широк обхват от хетерогенни проучвания на различни продукти и в различни периоди. Много от тези проучвания са в малък мащаб и не са конкретно проектирани да оценят риска от инхибитори при НПП с хемофилия А. Тези проучвания са предимно с едно рамо и не предоставят данни за извършване на сравнителен анализ (между pdFVIII rFVIII като сравнение на класове или в рамките на класа rFVIII). Все пак общите оценки за честотата на развитие на инхибитори от тези проучвания за отделни продукти в общи линии съответстват на резултатите от обсервационни проучвания в голям мащаб.

При по-мощните и по-значими проучвания на продукти с pdFVIII наблюдаваната честота на развитие на инхибитори (често без да се посочва нисък или висок титър) варира от 3,5 до 33%, като в повечето случаи е около 10-25%. В много случаи обаче е предоставена малко информация относно методите, пациентските популации и естеството на инхибиторите, за да се оцени информацията в контекста на по-скорошни публикувани данни. За повечето продукти, съдържащи rFVIII, е налична по-нова и по-уместна информация от клинични изпитвания при НПП. Честотата на развитие на инхибитори в тези проучвания варира от 15 до 38% за всички инхибитори и от 9 до 22,6% за инхибитори с висок титър, т.е. в рамките на „много честа“.

<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>



PRAC също взе предвид междинните резултати, предоставени от ППУ от текущи проучвания на CSL (CRD019\_5001) и Bayer (Leopold KIDS, 13400, част B.).

Освен това PRAC разгледа клинични изпитвания и научната литература за *de novo* инхибитори при ЛПП. Анализът показва, че честотата на развитие на инхибитори е много по-ниска при ЛПП в сравнение с НПП. Наличните данни показват, че при много проучвания, включително регистъра EUHASS (Европейска система за наблюдение на безопасността при хемофилия) (Iorio A, 2017<sup>4</sup>; Fischer K, 2015<sup>5</sup>) честотата може да бъде класифицирана като „нечеста“.

#### *Проучването SIPPET*

Проучването SIPPET е открито, рандомизирано, многоцентрово, многонационално изпитване, изследващо честотата на възникване на неутрализиращи алоантитела при пациенти с тежка вродена хемофилия А (концентрация на FVIII в плазма < 1%) при употреба на концентрат pdFVIII или концентрат rFVIII. Допустими за участие пациенти (възраст < 6 години, мъжки пол, тежка хемофилия А, без предходно лечение с какъвто и да е концентрат FVIII или само минимално лечение с кръвни компоненти) са включени от 42 центъра. Първичните и вторичните резултати, оценени в проучването, са съответно честотата на възникване на всички инхибитори ( $\geq 0,4$  BU/ml) и честотата на възникване на инхибитори с висок титър ( $\geq 5$  BU/ml).

Инхибитори развиват 76 пациенти, от които 50 имат инхибитори с висок титър ( $\geq 5$  BU). Инхибитори развиват 29 от общо 125 пациенти, лекувани с pdFVIII (20 пациенти развиват инхибитори с висок титър), и 47 от общо 126 пациенти, лекувани с rFVIII (30 пациенти развиват инхибитори с висок титър). Кумулативната честота на възникване на всички инхибитори е 26,8% (95% доверителен интервал [ДИ], 18,4 до 35,2) с pdFVIII и 44,5% (95% ДИ, 34,7 до 54,3) с rFVIII; кумулативната честота на възникване на инхибитори с висок титър е съответно 18,6% (95% ДИ, 11,2 до 26,0) и 28,4% (95% ДИ, 19,6 до 37,2). При регресионните модели на Cox за първичната крайна точка на всички инхибитори rFVIII се свързва с 87% по-висока честота, отколкото pdFVIII (коефициент на риска 1,87; 95% ДИ, 1,17 до 2,96). Тази връзка се наблюдава последователно при многовариантен анализ. За инхибиторите с висок титър коефициентът на риска е 1,69 (95% ДИ, 0,96 до 2,98).

#### *Ad hoc среща на експертна група*

PRAC разгледа становищата, изразени от експерти, по време на ad hoc среща. Експертната група е на мнение, че са взети под внимание съответните налични източници на данни. Експертната група изразява предположение, че са необходими допълнителни данни, за да се установи дали са налице клинично значими разлики в честотата на развитие на инхибитори между различните продукти с фактор VIII, както и че по принцип подобни данни следва да се събират отделно за отделните продукти, тъй като степента на имуногенност е трудно да се обобщи при различните класове продукти (напр. рекомбинантни спрямо извлечени от плазма).

Експертите също се съгласяват, че степента на имуногенност на различните продукти е като цяло адекватно представена чрез измененията на КХП, предложени от PRAC, изтъквайки клиничната значимост на развитието на инхибитори (в частност инхибитори с нисък титър спрямо такива с висок титър), както и степента, определена като „много честа“ при НПП и

<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.

„нечеста“ при ЛПП. Експертите предлагат същода се проведат проучвания, които биха могли допълнително да определят имуногенните свойства на лекарствените продукти, съдържащи фактор VIII (напр. механистични, обсервационни проучвания).

## **Обсъждане**

PRAC счита, че, като проспективно рандомизирано изпитване, проучването SIPPET избягва много от ограниченията на дизайна на проведените до момента обсервационни и базирани на регистър проучвания за оценка на риска от развитие на инхибитори при НПП. Все пак PRAC е на мнение, че съществуват неясноти по отношение на заключенията от проучването SIPPET, които не допускат извода, че е налице по-висок риск от развитие на инхибитори при НПП, лекувани с продукти, съдържащи rFVIII, в сравнение с продукти, съдържащи pdFVIII, изследвани в това клинично изпитване, както е подробно представено по-долу:

- Анализът на SIPPET не позволява да се направят конкретни за продукта заключения, тъй като проучването се отнася само за малък брой определени продукти, съдържащи FVIII. Проучването не е проектирано и не разполага с възможността да генерира достатъчно данни, специфични за продукта, а оттам и да достигне до каквито и да било заключения относно риска от развитие на инхибитори за отделни продукти. По-конкретно, само 13 пациенти (10% от рамото с FVIII) са получили трето поколение продукт с rFVIII. Все пак, въпреки липсата на солидни данни, в подкрепа на диференциалните рискове между продуктите с rFVIII, диференциалните рискове не могат да бъдат изключени, тъй като това е хетерогенен клас продукти с различия в състава и формата. Поради тази причина има висока степен на несигурност около екстраполирането на резултатите от SIPPET към целия клас rFVIII, особено за наскоро разрешени продукти с rFVIII, които не са включени в проучването SIPPET.
- Проучването SIPPET има методологични ограничения, с особена несигурност относно това дали процесът на рандомизация (размер на блока 2) може да е допринесъл за наличие в проучването на систематична грешка, свързана с подбора.
- Наблюдават се и отклонения от окончателния протокол и плана за статистически анализ. Опасенията от статистическа гледна точка включват факта, че не е публикуван предварително определен първичен анализ, и факта, че проучването е спряно преждевременно след публикуване на проучването RODIN, което показва, че Kogenate FS може да е свързан с повишен риск от образуване на инхибитори. Макар че това не би могло да бъде предотвратено, ранното прекратяване на открито проучване поражда възможността от систематична грешка, свързана с изследователя, както и повишаване на вероятността от откриване на ефект, който не е налице.
- Режимите на лечение в ЕС са различни от тези в проучването SIPPET. Значимостта за клиничната практика в ЕС (и съответно за продуктите, предмет на тази процедура) е следователно под въпрос. Не е сигурно дали резултатите от SIPPET могат да бъдат екстраполирани към риска от инхибитори при НПП в настоящата клинична практика в ЕС, тъй като модалността и интензитета на лечението са предложени като рискови фактори за развитие на инхибитори в предишни проучвания. Преди всичко КХП за ЕС не включва изменена профилактика (както е определена в проучването SIPPET) като разрешена дозировка, а въздействието на очевидния дисбаланс в неуточнените други комбинации на модалност на лечението върху резултатите от SIPPET е неизвестно. По тази причина остава неясно дали същият диференциален риск от развитие на инхибитори, наблюдаван в проучването SIPPET, би бил очевиден при пациентски популации, лекувани чрез рутинни грижи в други държави, където модалността на лечението (т.е. първична профилактика) се различава от тази в проучването. Допълнителните пояснения, предоставени от авторите на SIPPET, не разсейват напълно тази неяснота.

След като разгледа посочените по-горе резултати от SIPPET, публикуваната литература и всичката информация, предоставена от ПРУ, както и възгледите, изразени от експертите по време на извънредната експертна среща, PRAC стигна до заключението, че:

- Развитието на инхибитори е идентифициран риск и при продуктите с рdFVIII, и при тези с rFVIII. Въпреки че клиничните проучвания за някои отделни продукти установяват ограничен брой случаи на развитие на инхибитори, това са по-скоро проучвания в малък мащаб и с методологични ограничения или такива, които не са подходящо проектирани за оценка на този риск.
- Продуктите с FVIII са хетерогенни и не може да се изключи вероятността за различна честота на развитие на инхибитори между отделните продукти.
- Отделни проучвания идентифицират широк обхват от развитие на инхибитори при различни продукти, но директната сравнимост на резултатите от проучванията е ненадеждна поради разнообразието от методи на изследване и пациентските популации с течение на времето.
- Проучването SIPPET не е проектирано да оцени риска от развитие на инхибитори за отделни продукти и включва ограничен брой продукти, съдържащи FVIII. Поради хетерогеността на различните продукти съществува значителна несигурност при екстраполиране на резултатите от проучвания, които оценяват само ефекти на класа, към отделни продукти, и особено към продукти (включително наскоро разрешени продукти), които не са включени в тези проучвания.
- В заключение PRAC отбелязва, че към днешна дата повечето проучвания, оценяващи диференциалния риск от развитие на инхибитори между класове продукти с FVIII, страдат от редица потенциални методологични ограничения и въз основа на разгледаните налични данни няма ясни и последователни доказателства, за да се предположат различия в относителния риск между класовете продукти с FVIII. По-конкретно, резултатите от проучването SIPPET, както и тези от отделните клинични изпитвания и обсервационните проучвания, включени от отговорите на ПРУ, не са достатъчни, за да се потвърдят каквито и да били последователни, статистически и клинични значими разлики в риска от инхибитори между класовете продукти с rFVIII и с рdFVIII.

С оглед на гореизложеното PRAC препоръчва следните актуализации на точки 4.4, 4.8 и 5.1 от КХП, както и точки 2 и 4 от листовката за продуктите, съдържащи FVIII, показани за лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII), както следва:

- Точка 4.4 от КХП следва да се измени, така че да включва предупреждение относно клиничната значимост на наблюдението на пациентите за развитие на инхибитори на FVIII (по-конкретно предупреждение за клиничните последиствия от инхибитори с нисък титър в сравнение с инхибитори с висок титър).
- По отношение на точки 4.8 и 5.1 от КХП PRAC отбелязва, че няколко продукта, съдържащи FVIII, понастоящем включват позоваване на данни от резултати от проучвания, които не позволяват да се направи категорично заключение относно риска от инхибитори за отделни продукти. Тъй като данните предполагат, че всички продукти, съдържащи човешки FVIII, носят риск от развитие на инхибитори, подобни изложения следва да бъдат премахнати. Наличните данни са в подкрепа на честота на развитие на инхибитори на FVIII в рамките на „много честа“ и „нечеста“ съответно за НПП и ЛПП, поради което PRAC препоръчва КХП да бъде коригирана в съответствие с тези честоти, освен ако не е обосновано по друг начин от специфични данни за продукта. За продукти, за които точка 4.2 съдържа следното твърдение за НПП:

„<Нелекувани преди това пациенти. Безопасността и ефикасността на {(свободно избрано) име} при нелекувани преди това пациенти все още не са установени. Липсват данни. >), горепосочената честота за НПП не трябва да се прилага. По отношение на точка 5.1 всяко позоваване на проучвания за развитие на инхибитори при НПП и ЛПП следва да се премахне, освен ако проучванията не са проведени в съответствие с план за педиатрично изследване или ако проучванията предоставят солидни доказателства за честота на инхибитори при НПП, която е по-малка от „много честа“, или за ЛПП, която е различна от „нечеста“ (както е изложено в приложенията към оценъчния доклад на PRAC).

В допълнение към оценката на съвкупността на отговорите, предоставени от ПРУ за сузоктоког алфа (Obizur), PRAC е на мнение, че резултатът от тази процедура по сезиране по член 31 не се отнася за този продукт предвид показанието на Obizur (придобита хемофилия А в резултат на инхибиторни антитела срещу ендогенен FVIII) и различната целева популация.

### **Съотношение полза/риск**

Въз основа на текущите данни от проучването SIPPET, както и данни от отделни клинични изпитвания и обсервационни проучвания, включени в отговорите на ПРУ, и становищата, изразени от експертите по време на извънредната експертна среща, PRAC се съгласява, че настоящите данни не предоставят ясни и последователни доказателства за каквито и да било статистически и клинично значими разлики за риска от инхибитори между продуктите, съдържащи rFVIII, и тези, съдържащи pdFVIII. Не могат да се направят никакви заключения за ролята на VWF за предпазване от развитие на инхибитори.

Предвид факта, че това са хетерогенни продукти, това не изключва отделни продукти да бъдат свързани с повишен риск от развитие на инхибитори в текущи или бъдещи проучвания при НПП.

Отделни проучвания са идентифицирали широк обхват от честота на развитие на инхибитори при НПП при различни продукти, а проучването SIPPET не е проектирано да направи разграничение между отделните продукти във всеки клас. Поради много различни методи на изследване и пациентски популации, които са проучвани в течение на времето, както и непоследователни резултати от различните проучвания, PRAC установява, че съвкупността от всички данни не подкрепя заключението, че като клас лекарствата, съдържащи рекомбинантен фактор VIII, представляват по-голям риск от развитие на инхибитори в сравнение с класа продукти, извлечени от плазма.

Освен това PRAC отбелязва, че няколко продукта, съдържащи FVIII, понастоящем включват в своята информация за продукта позоваване на данни от резултати от проучвания, които не допускат категорично заключение относно риска от развитие на инхибитори за отделни продукти. Тъй като данните предполагат, че всички продукти, съдържащи човешки FVIII, носят риск от развитие на инхибитори, в рамките на честотите „много честа“ и „нечеста“ съответно за НПП и ЛПП, PRAC препоръчва КХП да бъде коригирана в съответствие с тези честоти, освен ако не е обосновано по друг начин от специфични данни за продукта.

С оглед на гореизложеното PRAC заключава, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи фактор VIII, показани за лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) остава благоприятно при спазване на съгласуваните промени в информацията за продукта (точка 4.4, 4.8 и 5.1 от КХП).

## **Процедура по преразглеждане**

След приемането на препоръката на PRAC на заседанието на PRAC през май 2017 г. притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) LFB Biomedicaments изрази несъгласие с първоначалната препоръка на PRAC.

Предвид подробните основания, предоставени от ПРУ, PRAC извърши нова оценка на наличните данни в контекста на преразглеждането.

## **Обсъждане на PRAC относно основанията за преразглеждане**

Проучването SIPPET не е проектирано да оцени риска от развитие на инхибитори за отделни продукти и включва ограничен брой продукти, съдържащи FVIII. Поради хетерогеността на различните продукти съществува значителна несигурност при екстраполиране на резултатите от проучвания, които оценяват само ефекти на класа, към отделни продукти, и особено към продукти (включително наскоро разрешени продукти), които не са включени в тези проучвания. Резултатите от проучването SIPPET, както и тези от отделните клинични изпитвания и обсервационните проучвания, не са достатъчни, за да се потвърдят каквито и да били последователни, статистически и клинични значими разлики в риска от инхибитори между класовете продукти с rFVIII и с pdFVIII.

Като цяло PRAC поддържа своите заключения, че стандартизираната информация за честотата при продуктите, съдържащи FVIII, при НПП и ЛПП следва да бъде отразена в точка 4.8 от КНР, освен ако друг обхват на честота за конкретен лекарствен продукт не е демонстриран от солидни клинични проучвания, чиито резултати следва да бъдат обобщени в точка 5.1.

## **Експертна консултация**

PRAC проведе консултация с експертна група по време на ад-хок среща по някои аспекти от подробните основания, предоставени от LFB Biomedicaments.

Като цяло експертната група подкрепя първоначалните заключения на PRAC и приема, че предложената информация за продукта осигурява адекватно ниво на подходящо информиране на предписващите лекари и пациентите относно риска от развитие на инхибитори. Не се препоръчват допълнителни съобщения относно рисковите фактори за развитие на инхибитори извън информацията за продукта и допълнителни мерки за намаляване на риска.

Групата също така приема, че в КХП не следва да бъдат включени конкретни данни относно честотата на развитие на инхибитори за всеки продукт, тъй като наличните проучвания не се достатъчно обосновани, за да се направят точни изводи за абсолютната честота за всеки продукт или за относителната честота на възникване на инхибитори между различните продукти.

Експертите подчертават, че сътрудничеството между академичните среди, индустрията и регулаторните органи трябва да се поощрява, за да могат да се събират хармонизирани данни чрез регистри.

## **Заключения на PRAC**

В заключение, освен първоначалната оценка и процедурата по преразглеждане, PRAC поддържа своето заключение, че съотношението полза/риск при лекарствените продукти, съдържащи извлечен от човешка плазма фактор VIII, и тези, съдържащи рекомбинантен коагулационен фактор VIII, остава благоприятно при спазване на съгласуваните промени в информацията за продукта (точка 4.4, 4.8 и 5.1 от КХП).

PRAC приема препоръка на 01 септември 2017 г., която след това е разгледана от CHMP в съответствие с член 107k от Директива 2001/83/ЕО.

## Общо резюме на научната оценка на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, произтичаща от данните за фармакологична бдителност, за лекарствени продукти, съдържащи извлечен от човешка плазма фактор VIII, и такива, съдържащи рекомбинантен коагулационен фактор VIII (вж. Приложение I и Приложение A).
- PRAC разгледа съвкупността от данни, предоставени по отношение на риска от развитие на инхибитори за класовете продукти, съдържащи рекомбинантен FVIII, и тези, съдържащи извлечен от човешка плазма FVIII, при нелекувани преди това пациенти (НПП). Това включва публикувана литература (проучването SIPPET<sup>6</sup>), данни, генерирани от отделни клинични изпитвания и редица обсервационни проучвания, предоставени от притежателите на разрешения за употреба, включително данните, генерирани при големи многоцентрови кохортни проучвания, данните, предоставени от националните компетентни органи на държавите членки на ЕС, както и отговорите, предоставени от авторите на проучването SIPPET. PRAC също така разгледа основанията, представени от LFB Biomedicaments като основа за тяхната молба за преразглеждане на препоръката на PRAC, както и становищата, изразени по време на две експертни срещи, проведени на 22 февруари и 3 август 2017 г.
- PRAC отбелязва, че прочуването SIPPET не е проектирано да оцени риска от развитие на инхибитори за отделни продукти и като цяло включва ограничен брой продукти, съдържащи FVIII. Поради хетерогеността на различните продукти съществува значителна несигурност при екстраполиране на резултатите от проучвания, които оценяват само ефекти на класа, към отделни продукти, и особено към продукти, които не са включени в тези проучвания.
- PRAC също счита, че проучванията, проведени до днешна дата, страдат от редица методологични ограничения и в крайна сметка липсват ясни и последователни данни, които да предположат различия в относителния риск между класовете продукти, съдържащи FVIII, въз основа на наличните данни. По-конкретно, резултатите от проучването SIPPET, както и тези от отделните клинични изпитвания и обсервационните проучвания, включени от отговорите на ПРУ, не са достатъчни, за да се потвърдят каквито и да били последователни, статистически и клинични значими разлики в риска от инхибитори между класовете продукти с rFVIII и с pdFVIII. Предвид факта, че това са хетерогенни продукти, това не изключва отделни продукти да бъдат свързани с повишен риск от развитие на инхибитори в текущи или бъдещи проучвания при НПП.
- PRAC отбелязва, че ефикасността и безопасността на продукти, съдържащи фактор VIII, както са показани за лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А, са установени. Въз основа на наличните данни PRAC счита, че се налага актуализиране на КХП за продуктите, съдържащи FVIII: точка 4.4 следва да се измени, така че да включва предупреждение относно клиничната значимост на наблюдението на пациентите за развитие на инхибитори на FVIII. По отношение на точки 4.8 и 5.1 PRAC отбелязва, че няколко продукта, съдържащи FVIII, понастоящем включват позоваване на данни от резултати от прочувания, които не позволяват да се направи категорично заключение относно риска от инхибитори за отделни продукти. Резултати от клинични проучвания, които не са достатъчно надеждни (напр. страдат от методологични ограничения), не трябва да бъдат отразени в информацията за

<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

продукта за продукти, съдържащи FVIII. PRAC препоръчва информацията за продукта да бъде изменена по подходящ начин. Освен това, тъй като данните предполагат, че всички продукти, съдържащи човешки FVIII, носят риск от развитие на инхибитори, в рамките на честотите „много честа“ и „нечеста“ съответно за НПП и ЛПП, PRAC препоръчва информацията за продукта за тези продукти да бъде коригирана в съответствие с тези честоти, освен ако не е обосновано по друг начин от специфични данни за продукта.

Ето защо PRAC заключава, че съотношението полза/риск при лекарствени продукти, съдържащи извлечен от човешка плазма фактор VIII, и такива, съдържащи рекомбинантен коагулационен фактор VIII, остава благоприятно, като препоръчва изменения на условията на разрешенията за употреба.

#### **Становище на CHMP**

След като преразгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните заключения и основания за препоръката на PRAC.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба