

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KOGENATE Bayer 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 250/500/1000/2000/3000 UI de facteur VIII de coagulation humain (DCI : octocog alfa).

Le facteur VIII de coagulation humain est produit par la technique de l'ADN recombinant (ADNr) sur cellules de rein de hamster nouveau-né contenant le gène du facteur VIII humain.

- Un mL de KOGENATE Bayer 250 UI contient approximativement 100 UI (250 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de KOGENATE Bayer 500 UI contient approximativement 200 UI (500 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de KOGENATE Bayer 1000 UI contient approximativement 400 UI (1000 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de KOGENATE Bayer 2000 UI contient approximativement 400 UI (2000 UI / 5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de KOGENATE Bayer 3000 UI contient approximativement 600 UI (3000 UI / 5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.

L'activité (UI) est déterminée par la méthode en un temps par rapport à la référence FDA Mega, qui a été calibrée par rapport à la référence OMS en Unités Internationales (UI).

L'activité spécifique de KOGENATE Bayer est d'environ 4000 UI/mg de protéines.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable (système Bio-Set).

Poudre : poudre sèche ou agglomérat, blanche à légèrement jaune.

Solvant : eau pour préparations injectables, solution claire et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

Ce médicament est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de tous âges.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être utilisé sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Posologie

Le nombre d'unités de facteur VIII administré est exprimé en Unités Internationales (UI) par rapport au standard actuel de l'OMS pour les concentrés de facteurs VIII. L'activité en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à un Standard International pour le facteur VIII plasmatique).

Une Unité Internationale (UI) de facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un mL de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII se base sur le résultat empirique qu'1 Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 1,5% à 2,5%. La dose nécessaire est déterminée en utilisant les formules suivantes :

- I. Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% de la normale) x 0,5
- II. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) = $\frac{2 \times \text{nb d'UI administrées}}{\text{poids corporel (kg)}}$

Les doses, la fréquence des injections et la durée du traitement substitutif doivent être adaptées en fonction des besoins du patient (poids, sévérité des troubles de l'hémostase, site et importance de l'hémorragie, présence éventuelle d'inhibiteurs et taux de facteur VIII souhaité).

Le tableau suivant donne à titre indicatif des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII à obtenir. Dans les différentes situations hémorragiques décrites, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en-dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.

Tableau 1 : indications sur la posologie à utiliser au cours des épisodes hémorragiques et de la chirurgie

Importance de l'hémorragie / type d'acte chirurgical	Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dl)	Fréquence des injections (heures) et durée du traitement (jours).
Hémorragie Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la sédation de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital (telles que hémorragie intracrânienne, hémorragie du pharynx, hémorragie abdominale sévère)	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.
Chirurgie <i>Mineure</i> dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80 à 100 (pré et post opératoire)	a) En bolus Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à obtention d'une cicatrisation suffisante de la plaie puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30% et 60% (UI/dl). b) En perfusion continue Augmenter l'activité du facteur VIII avant chirurgie par un bolus initial immédiatement suivi d'une perfusion continue (en UI/kg/h) en fonction de la clairance du patient et des taux de facteur VIII à atteindre pendant au moins 7 jours.

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à chaque cas individuel en fonction de l'efficacité clinique constatée. Dans certaines circonstances, des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires, surtout lors de la première administration.

Au cours du traitement, une mesure appropriée des taux de facteur VIII est recommandée afin d'évaluer la dose à administrer et la fréquence à laquelle répéter les perfusions. Dans le cas particulier d'intervention chirurgicale majeure, un suivi précis du traitement substitutif par l'intermédiaire d'une analyse de la coagulation (activité plasmatique de facteur VIII) est indispensable.

Chaque patient peut présenter une réponse variable au facteur VIII avec des demi-vies et des taux de récupération différents.

Perfusion continue

Pour le calcul de la vitesse de perfusion initiale, la clairance peut être calculée en traçant une courbe de décroissance avant chirurgie ou en se basant sur une valeur moyenne de la population (3,0-3,5 mL/h/kg) puis en effectuant un ajustement en conséquence.

La vitesse de perfusion (en UI/ kg/h) = Clairance (en mL/h/kg) x taux de facteur VIII à atteindre (en UI/mL).

La stabilité de la perfusion continue, clinique et *in vitro* a été démontrée à l'aide de pompes ambulatoires munies d'un réservoir en PVC. KOGENATE Bayer contient un faible taux de polysorbate-80, excipient connu pour augmenter le taux d'extraction du di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) à partir des matériaux en chlorure de polyvinyle (PVC). Cet élément devra être pris en compte lors d'une administration en perfusion continue.

Prophylaxie

Pour le traitement prophylactique à long-terme des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, la posologie usuelle est de 20 à 40 UI de KOGENATE Bayer par kg de poids corporel, administrée tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de KOGENATE Bayer ont été établies chez les enfants de tout âge. Les données ont été obtenues à partir d'études cliniques réalisées chez 61 enfants âgés de moins de 6 ans et d'études non-interventionnelles chez des enfants de tout âge.

Cas des patients avec inhibiteurs

Les patients doivent être suivis à la recherche du développement d'inhibiteur du facteur VIII. Si le taux d'activité facteur VIII plasmatique n'est pas atteint, ou si les hémorragies ne sont pas contrôlées par des doses appropriées, la présence d'un inhibiteur du facteur VIII doit être recherchée à l'aide des tests biologiques.

Si un inhibiteur est présent à un titre inférieur à 10 Unités Bethesda (UB) par mL, l'administration d'une dose supplémentaire de facteur VIII recombinant peut neutraliser l'inhibiteur et permettre de continuer à obtenir une réponse clinique au traitement par KOGENATE Bayer.

Toutefois, en présence d'un inhibiteur les doses nécessaires sont variables et doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient et du dosage de l'activité plasmatique du facteur VIII.

Chez les patients dont le titre de l'inhibiteur est supérieur à 10 UB ou ayant une forte réponse anamnesticque, l'emploi d'un concentré de complexe prothrombique activé ou d'un facteur VII activé recombinant (rFVIIa) doit être envisagé. De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter les patients atteints d'hémophilie A.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

KOGENATE Bayer doit être injecté par voie intraveineuse sur 2 à 5 minutes. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse de perfusion maximale : 2 mL/min).

Perfusion continue

KOGENATE Bayer peut être administré en perfusion continue. La vitesse de perfusion devra être calculée en fonction de la clairance et du taux de facteur VIII à atteindre.

Exemple: pour un patient de 75 kg dont la clairance est de 3 mL/h/kg, la vitesse de perfusion initiale serait de 3 UI/h/kg pour obtenir un taux de FVIII de 100%. Pour calculer en mL/heure, il convient de multiplier la vitesse de perfusion en UI/h/kg, par le rapport [kg de poids corporel/concentration de la solution (UI/mL)].

Tableau 2 : exemples de calcul de la vitesse de perfusion pour une perfusion continue après une injection initiale en bolus

	Taux de Facteur VIII plasmatique à atteindre	Vitesse de perfusion UI/h/kg	Vitesse de perfusion pour un patient de 75 kg en mL/h		
Clairance: 3 mL/h/kg			Concentrations de la solution de rFVIII 100 UI/mL 200 UI/mL 400 UI/mL		
	100 % (1 UI/mL)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 UI/mL)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 UI/mL)	1,2	0,9	0,45	0,225

Des vitesses de perfusion plus élevées peuvent s'avérer nécessaires dans les cas où la clairance est accélérée lors d'hémorragies importantes ou de lésions tissulaires étendues lors d'interventions chirurgicales.

Après une première perfusion continue de 24 heures, la clairance devra être recalculée tous les jours en utilisant l'équation de l'état d'équilibre en fonction du niveau de facteur VIII mesuré et de la vitesse de perfusion à l'aide de l'équation suivante :

Clairance = vitesse de perfusion/taux réel de FVIII.

En cas de perfusion continue, les poches de perfusion doivent être changées toutes les 24 heures.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et la notice.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Réactions allergiques connues aux protéines de souris ou de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec KOGENATE Bayer. Ce médicament contient des traces de protéines de souris et de hamster, ainsi que de protéines humaines autres que le facteur VIII (voir rubrique 5.1).

Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du médicament et de contacter leur médecin.

Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité, tels que les éruptions urticariennes, les nausées, l'urticaire généralisée, l'oppression thoracique, une respiration sifflante, l'hypotension et l'anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement médical standard relatif à l'état de choc doit être mis en œuvre.

Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par mL de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition. Rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.

Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après le changement d'un facteur VIII pour un autre, chez des patients préalablement traités ayant plus de 100 jours d'exposition et qui avaient des antécédents de développement d'inhibiteur. Il est donc recommandé de surveiller attentivement tous les patients afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur suite à un changement de produit.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs : un faible titre d'inhibiteurs provisoire ou constant présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

De manière générale, tous les patients traités avec des produits de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soignée pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Perfusion continue

Dans une étude clinique portant sur l'utilisation de perfusion continue en chirurgie, l'héparine a été utilisée pour prévenir la survenue de thrombophlébite au site de perfusion comme lors de toute perfusion intraveineuse à long terme.

Présence de sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Événements cardiovasculaires

Les patients hémophiles présentant des facteurs de risque ou des affections cardiovasculaires sont exposés au même risque de survenue d'événements cardiovasculaires que les patients non hémophiles lorsque la coagulation a été normalisée à l'aide d'un traitement par FVIII.

Après administration, l'augmentation du taux de FVIII peut, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, exposer les patients au moins au même risque d'occlusion vasculaire ou d'infarctus du myocarde que les patients non hémophiles. Les patients doivent donc bénéficier d'un bilan et d'un suivi des facteurs de risques cardiovasculaires.

Complications liées au cathéter

Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte.

Traçabilité

Il est fortement recommandé qu'à chaque administration de KOGENATE Bayer à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction de KOGENATE Bayer avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

KOGENATE Bayer n'a pas fait l'objet d'études de reproduction chez l'animal.

Grossesse et allaitement

En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation de KOGENATE Bayer chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement. Par conséquent, KOGENATE Bayer ne doit être utilisé au cours de la grossesse ou de l'allaitement que si l'indication est incontestable.

Fécondité

Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

KOGENATE Bayer n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (pouvant inclure un œdème de Quincke, une sensation de brûlure et de picûre au site de perfusion, des frissons, des bouffées de chaleur, une urticaire généralisée, des céphalées, une éruption urticarienne, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements, une respiration sifflante) ont été observées avec des facteurs VIII recombinants et celles-ci peuvent dans certains cas évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc). Les réactions cutanées en particulier peuvent survenir de façon assez commune bien que l'évolution vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc) soit considérée comme rare.

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec KOGENATE Bayer. Une telle apparition se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau présenté ci-dessous est établi conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés).

Les fréquences ont été estimées d'après la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : fréquence des effets indésirables

Classification MedDRA Classes de systèmes d'organes	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare / fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII (PUP)*		Inhibition du facteur VIII (PPT)*		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection		Réaction fébrile liée à l'injection (pyrexie)	
Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité cutanée (prurit, urticaire et rash)		Réactions d'hypersensibilit é systémique (dont réaction anaphylactique, nausées, pression artérielle anormale et étourdissements)	
Affections du système nerveux					Dysgueusie

* La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PPT = patients précédemment traités, PUP = patients non traités précédemment (previously-untreated patients)

Population pédiatrique

Outre la formation d'inhibiteurs, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont attendus pour être les mêmes chez les enfants que dans tous les groupes de population.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage avec le facteur VIII recombinant de coagulation n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragique : facteur VIII de coagulation sanguine, code ATC B02BD02.

Mécanisme d'action

Le facteur VIII et le facteur von Willebrand (FvW) constituent un complexe de deux molécules aux fonctions physiologiques différentes. Perfusé chez un patient hémophile, le facteur VIII se lie au FvW dans la circulation sanguine. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Puis la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation liée au sexe due à un déficit du taux en facteur VIII : C qui provoque de multiples hémorragies au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément, soit à la suite d'un accident ou d'un traumatisme chirurgical.

Grâce à la thérapie substitutive, les taux en FVIII plasmatique sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du facteur déficitaire et de la tendance hémorragique.

Effets pharmacodynamiques

Le temps de céphaline activée (TCA) est un moyen classique de mesure de l'activité biologique du facteur VIII *in vitro*. Il est allongé chez tous les hémophiles. Le niveau et le temps de normalisation du TCA observés après administration de KOGENATE Bayer sont comparables aux valeurs obtenues avec le facteur VIII d'origine plasmatique.

Perfusion continue

Une étude clinique menée chez des patients adultes atteints d'hémophilie A ayant subi une intervention chirurgicale lourde a montré que KOGENATE Bayer peut être utilisé en perfusion continue en chirurgie (en pré-, per- et postopératoire). Dans cette étude, l'héparine a été utilisée pour prévenir la survenue de thrombophlébites au site de perfusion comme lors de toute perfusion intraveineuse à long terme.

Hypersensibilité

Au cours des études, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatif d'anticorps dirigés contre des protéines de souris ou de hamster présentes à l'état de traces dans la préparation. Toutefois, la possibilité de réactions allergiques aux constituants, tels que les traces de protéines de souris et de hamster dans la préparation, existe chez certains patients prédisposés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Induction de tolérance immune (ITI)

Des données concernant l'induction de tolérance immune ont été recueillies chez des patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs anti-facteur VIII. Une revue rétrospective a été effectuée chez 40 patients et 39 patients ont été inclus dans une étude clinique prospective menée à l'initiative de l'investigateur. Les données montrent que KOGENATE Bayer a été utilisé pour induire une tolérance immune. Chez les patients pour lesquels la tolérance immune a été obtenue, la reprise du traitement prophylactique en traitement de fond a permis de prévenir ou de contrôler les saignements.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'analyse de la récupération *in vivo* chez les patients préalablement traités a montré pour KOGENATE Bayer une augmentation moyenne du taux de facteur VIII plasmatique de 2 % par UI/kg de poids corporel. Ce résultat est similaire aux valeurs rapportées pour le facteur VIII humain plasmatique.

Distribution et élimination

Après administration de KOGENATE Bayer, la décroissance du pic d'activité en facteur VIII est de type exponentiel biphasique, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 15 heures. Cette

dernière est similaire à celle du facteur VIII plasmatique dont la demi-vie terminale moyenne est d'environ 13 heures.

Les autres paramètres pharmacocinétiques de KOGENATE Bayer par bolus sont : le temps de résidence moyen [MRT (0-48)] d'environ 22 heures et clairance d'environ 160 mL/h. La clairance moyenne en conditions basales chez 14 patients adultes subissant des interventions chirurgicales lourdes avec perfusion continue est de 188 mL/h ce qui correspond à 3,0 mL/h/kg (fourchette 1,6-4,6 mL/h/kg).

5.3 Données de sécurité préclinique

Même à des doses plusieurs fois supérieures à la dose clinique recommandée (déterminée en fonction du poids), KOGENATE Bayer n'a provoqué aucun effet toxique aigu ou subaigu chez l'animal de laboratoire (souris, rat, lapin et chien).

En raison de la réponse immunitaire que suscitent les protéines hétérologues chez toutes les espèces animales de mammifères, des études spécifiques basées sur des administrations répétées (études de reproduction, toxicité chronique, pouvoir carcinogène) n'ont pas été réalisées avec l'octocog alfa.

Aucune étude du potentiel mutagène de KOGENATE Bayer n'a été effectuée car aucun potentiel mutagène n'avait été décelé *in vitro* ou *in vivo* avec le produit prédécesseur de KOGENATE Bayer.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Glycine
Chlorure de sodium
Chlorure de calcium
Histidine
Polysorbate 80
Saccharose

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Seuls les composants fournis (un flacon de poudre avec le système Bio-Set, une seringue préremplie contenant le solvant et un nécessaire de ponction veineuse) peuvent être utilisés pour la reconstitution et l'injection car des échecs au traitement ont été observés suite à l'adsorption du facteur VIII de coagulation humain recombinant sur la surface interne de certains systèmes de perfusion.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Toutefois, au cours d'études *in vitro*, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 30°C dans des poches en PVC pour perfusion continue. Après reconstitution, et au cours d'études *in vitro*, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures.

Ne pas mettre au réfrigérateur après reconstitution.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Durant la période des 30 mois de conservation, lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur, le produit peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C), et ceci pour une durée limitée à 12 mois. Dans ce cas, le produit périmé à la fin de la période des 12 mois ou à la date de péremption indiquée sur le flacon du produit, si l'échéance est plus proche. La nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage extérieur.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

Chaque boîte de KOGENATE Bayer contient :

- un flacon avec le système Bio-Set contenant de la poudre (flacon de 10 mL en verre clair de type 1 avec bouchon caoutchouc halogenobutyl gris sans latex accompagné du système de transfert avec capsule protectrice [Bio-Set])
- une seringue préremplie avec 2,5 mL (pour les dosages de 250 UI, 500 UI et 1000 UI) ou 5 mL (pour les dosages de 2000 UI et 3000 UI) de solvant (cylindre en verre clair de type 1 avec bouchon en caoutchouc bromobutyl gris sans latex).
- piston de seringue
- un nécessaire de ponction veineuse
- deux tampons alcoolisés à usage unique
- deux tampons secs
- deux sparadraps

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les instructions détaillées pour la préparation et l'administration sont présentées dans la notice de KOGENATE Bayer.

Le médicament reconstitué est une solution claire et incolore.

La poudre de KOGENATE Bayer doit uniquement être reconstituée avec le solvant fourni (2,5 mL (pour les dosages de 250 UI, 500 UI et 1000 UI) ou 5 mL (pour les dosages de 2000 UI et 3000 UI) d'eau pour préparations injectables) dans la seringue préremplie et le système intégré de transfert (Bio-Set). Pour l'injection, le produit doit être préparé selon les règles d'asepsie. Si l'un des composants contenus dans la boîte est ouvert ou endommagé, vous ne devez pas l'utiliser.

Mélanger doucement le flacon jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Après reconstitution la solution est claire. Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. Ne pas utiliser KOGENATE Bayer si vous observez des particules visibles ou un trouble.

Après reconstitution, la solution est ré-aspirée dans la seringue. KOGENATE Bayer doit être reconstitué et administré à l'aide des composants fournis dans chaque boîte.

Le produit reconstitué doit être filtré avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution. La filtration peut être réalisée en suivant les étapes de reconstitution et/ou

d'administration décrites dans la notice fournie avec KOGENATE Bayer. Il est important d'utiliser le nécessaire de ponction veineuse fourni avec le produit pour l'administration car ce dernier comporte un filtre intégré.

Dans les cas où le nécessaire de ponction veineuse ne peut pas être utilisé (par ex., en cas d'injection par l'intermédiaire d'une voie périphérique ou centrale), un filtre distinct, compatible avec KOGENATE Bayer, doit être utilisé. Les filtres compatibles sont les dispositifs en polyacrylique avec raccord de type Luer dotés d'un élément de filtration intégré composé d'une membrane en polyamide avec un diamètre de pores de 5 - 20 micromètres.

Le nécessaire de ponction veineuse fourni avec le produit ne doit pas être utilisé pour prélever du sang car il contient un filtre intégré. Si du sang doit être prélevé avant une injection, utiliser un nécessaire d'administration dépourvu de filtre, puis perfuser KOGENATE Bayer par l'intermédiaire d'un filtre d'injection.

Pour toute question concernant KOGENATE Bayer et les filtres compatibles et distincts du matériel fourni, contacter Bayer AG.

Pour usage unique seulement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04 août 2000
Date du dernier renouvellement : 06 août 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KOGENATE Bayer 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 250/500/1000/2000/3000 UI de facteur VIII de coagulation humain (DCI : octocog alfa).

Le facteur VIII de coagulation humain est produit par la technique de l'ADN recombinant (ADNr) sur cellules de rein de hamster nouveau-né contenant le gène du facteur VIII humain.

- Un mL de KOGENATE Bayer 250 UI contient approximativement 100 UI (250 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de KOGENATE Bayer 500 UI contient approximativement 200 UI (500 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de KOGENATE Bayer 1000 UI contient approximativement 400 UI (1000 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de KOGENATE Bayer 2000 UI contient approximativement 400 UI (2000 UI / 5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de KOGENATE Bayer 3000 UI contient approximativement 600 UI (3000 UI / 5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.

L'activité (UI) est déterminée par la méthode en un temps par rapport à la référence FDA Mega, qui a été calibrée par rapport à la référence OMS en Unités Internationales (UI).

L'activité spécifique de KOGENATE Bayer est d'environ 4000 UI/mg de protéines.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable (adaptateur pour flacon).

Poudre : poudre sèche ou agglomérat, blanche à légèrement jaune.

Solvant : eau pour préparations injectables, solution claire et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

Ce médicament est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de tous âges.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être utilisé sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Posologie

Le nombre d'unités de facteur VIII administré est exprimé en Unités Internationales (UI) par rapport au standard actuel de l'OMS pour les concentrés de facteurs VIII. L'activité en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à un Standard International pour le facteur VIII plasmatique).

Une Unité Internationale (UI) de facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un mL de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII se base sur le résultat empirique qu'1 Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 1,5% à 2,5%. La dose nécessaire est déterminée en utilisant les formules suivantes :

- I. Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% de la normale) x 0,5
- II. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) = $\frac{2 \times \text{nb d'UI administrées}}{\text{poids corporel (kg)}}$

Les doses, la fréquence des injections et la durée du traitement substitutif doivent être adaptées en fonction des besoins du patient (poids, sévérité des troubles de l'hémostase, site et importance de l'hémorragie, présence éventuelle d'inhibiteurs et taux de facteur VIII souhaité).

Le tableau suivant donne à titre indicatif des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII à obtenir. Dans les différentes situations hémorragiques décrites, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en-dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.

Tableau 1 : indications sur la posologie à utiliser au cours des épisodes hémorragiques et de la chirurgie

Importance de l'hémorragie / type d'acte chirurgical	Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dl)	Fréquence des injections (heures) et durée du traitement (jours).
Hémorragie Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la sédation de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital (telles que hémorragie intracrânienne, hémorragie du pharynx, hémorragie abdominale sévère)	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.
Chirurgie <i>Mineure</i> dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80 à 100 (pré et post opératoire)	a) En bolus Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à obtention d'une cicatrisation suffisante de la plaie puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30% et 60% (UI/dl). b) En perfusion continue Augmenter l'activité du facteur VIII avant chirurgie par un bolus initial immédiatement suivi d'une perfusion continue (en UI/kg/h) en fonction de la clairance du patient et des taux de facteur VIII à atteindre pendant au moins 7 jours.

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à chaque cas individuel en fonction de l'efficacité clinique constatée. Dans certaines circonstances, des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires, surtout lors de la première administration.

Au cours du traitement, une mesure appropriée des taux de facteur VIII est recommandée afin d'évaluer la dose à administrer et la fréquence à laquelle répéter les perfusions. Dans le cas particulier d'intervention chirurgicale majeure, un suivi précis du traitement substitutif par l'intermédiaire d'une analyse de la coagulation (activité plasmatique de facteur VIII) est indispensable.

Chaque patient peut présenter une réponse variable au facteur VIII avec des demi-vies et des taux de récupération différents.

Perfusion continue

Pour le calcul de la vitesse de perfusion initiale, la clairance peut être calculée en traçant une courbe de décroissance avant chirurgie ou en se basant sur une valeur moyenne de la population (3,0-3,5 mL/h/kg) puis en effectuant un ajustement en conséquence.

La vitesse de perfusion (en UI/kg/h) = Clairance (en mL/h/kg) x taux de facteur VIII à atteindre (en UI/mL).

La stabilité de la perfusion continue, clinique et *in vitro* a été démontrée à l'aide de pompes ambulatoires munies d'un réservoir en PVC. KOGENATE Bayer contient un faible taux de polysorbate-80, excipient connu pour augmenter le taux d'extraction du di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) à partir des matériaux en chlorure de polyvinyle (PVC). Cet élément devra être pris en compte lors d'une administration en perfusion continue.

Prophylaxie

Pour le traitement prophylactique à long-terme des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, la posologie usuelle est de 20 à 40 UI de KOGENATE Bayer par kg de poids corporel, administrée tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de KOGENATE Bayer ont été établies chez les enfants de tout âge. Les données ont été obtenues à partir d'études cliniques réalisées chez 61 enfants âgés de moins de 6 ans et d'études non-interventionnelles chez des enfants de tout âge.

Cas des patients avec inhibiteurs

Les patients doivent être suivis à la recherche du développement d'inhibiteur du facteur VIII. Si le taux d'activité facteur VIII plasmatique n'est pas atteint, ou si les hémorragies ne sont pas contrôlées par des doses appropriées, la présence d'un inhibiteur du facteur VIII doit être recherchée à l'aide des tests biologiques.

Si un inhibiteur est présent à un titre inférieur à 10 Unités Bethesda (UB) par mL, l'administration d'une dose supplémentaire de facteur VIII recombinant peut neutraliser l'inhibiteur et permettre de continuer à obtenir une réponse clinique au traitement par KOGENATE Bayer.

Toutefois, en présence d'un inhibiteur les doses nécessaires sont variables et doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient et du dosage de l'activité plasmatique du facteur VIII.

Chez les patients dont le titre de l'inhibiteur est supérieur à 10 UB ou ayant une forte réponse anamnésique, l'emploi d'un concentré de complexe prothrombique activé ou d'un facteur VII activé recombinant (rFVIIa) doit être envisagé. De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter les patients atteints d'hémophilie A.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

KOGENATE Bayer doit être injecté par voie intraveineuse sur 2 à 5 minutes. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse de perfusion maximale : 2 mL/min).

Perfusion continue

KOGENATE Bayer peut être administré en perfusion continue. La vitesse de perfusion devra être calculée en fonction de la clairance et du taux de facteur VIII à atteindre.

Exemple: pour un patient de 75 kg dont la clairance est de 3 mL/h/kg, la vitesse de perfusion initiale serait de 3 UI/h/kg pour obtenir un taux de FVIII de 100%. Pour calculer en mL/heure, il convient de multiplier la vitesse de perfusion en UI/h/kg, par le rapport [kg de poids corporel/concentration de la solution (UI/mL)].

Tableau 2 : exemples de calcul de la vitesse de perfusion pour une perfusion continue après une injection initiale en bolus

	Taux de Facteur VIII plasmatique à atteindre	Vitesse de perfusion UI/h/kg	Vitesse de perfusion pour un patient de 75 kg en mL/h		
Clairance: 3 mL/h/kg			Concentrations de la solution de rFVIII 100 UI/mL 200 UI/mL 400 UI/mL		
	100 % (1 UI/mL)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 UI/mL)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 UI/mL)	1,2	0,9	0,45	0,225

Des vitesses de perfusion plus élevées peuvent s'avérer nécessaires dans les cas où la clairance est accélérée lors d'hémorragies importantes ou de lésions tissulaires étendues lors d'interventions chirurgicales.

Après une première perfusion continue de 24 heures, la clairance devra être recalculée tous les jours en utilisant l'équation de l'état d'équilibre en fonction du niveau de facteur VIII mesuré et de la vitesse de perfusion à l'aide de l'équation suivante :

Clairance = vitesse de perfusion/taux réel de FVIII.

En cas de perfusion continue, les poches de perfusion doivent être changées toutes les 24 heures.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et la notice.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Réactions allergiques connues aux protéines de souris ou de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec KOGENATE Bayer. Ce médicament contient des traces de protéines de souris et de hamster, ainsi que de protéines humaines autres que le facteur VIII (voir rubrique 5.1).

Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du médicament et de contacter leur médecin.

Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité, tels que les éruptions urticariennes, les nausées, l'urticaire généralisée, l'oppression thoracique, une respiration sifflante, l'hypotension et l'anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement médical standard relatif à l'état de choc doit être mis en œuvre.

Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par mL de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition. Rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.

Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après le changement d'un facteur VIII pour un autre, chez des patients préalablement traités ayant plus de 100 jours d'exposition et qui avaient des antécédents de développement d'inhibiteur. Il est donc recommandé de surveiller attentivement tous les patients afin de détecter l'apparition d'un inhibiteur suite à un changement de produit.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs : un faible titre d'inhibiteurs provisoire ou constant présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

De manière générale, tous les patients traités avec des produits de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soignée pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Perfusion continue

Dans une étude clinique portant sur l'utilisation de perfusion continue en chirurgie, l'héparine a été utilisée pour prévenir la survenue de thrombophlébite au site de perfusion comme lors de toute perfusion intraveineuse à long terme.

Présence de sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Événements cardiovasculaires

Les patients hémophiles présentant des facteurs de risque ou des affections cardiovasculaires sont exposés au même risque de survenue d'événements cardiovasculaires que les patients non hémophiles lorsque la coagulation a été normalisée à l'aide d'un traitement par FVIII.

Après administration, l'augmentation du taux de FVIII peut, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, exposer les patients au moins au même risque d'occlusion vasculaire ou d'infarctus du myocarde que les patients non hémophiles. Les patients doivent donc bénéficier d'un bilan et d'un suivi des facteurs de risques cardiovasculaires.

Complications liées au cathéter

Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte.

Traçabilité

Il est fortement recommandé qu'à chaque administration de KOGENATE Bayer à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction de KOGENATE Bayer avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

KOGENATE Bayer n'a pas fait l'objet d'études de reproduction chez l'animal.

Grossesse et allaitement

En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation de KOGENATE Bayer chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement. Par conséquent, KOGENATE Bayer ne doit être utilisé au cours de la grossesse ou de l'allaitement que si l'indication est incontestable.

Fécondité

Il n'y a pas de données disponibles sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

KOGENATE Bayer n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (pouvant inclure un œdème de Quincke, une sensation de brûlure et de piqûre au site de perfusion, des frissons, des bouffées de chaleur, une urticaire généralisée, des céphalées, une éruption urticarienne, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements, une respiration sifflante) ont été observées avec des facteurs VIII recombinants et celles-ci peuvent dans certains cas évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc). Les réactions cutanées en particulier peuvent survenir de façon assez commune bien que l'évolution vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc) soit considérée comme rare.

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec KOGENATE Bayer. Une telle apparition se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau présenté ci-dessous est établi conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés).

Les fréquences ont été estimées d'après la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : fréquence des effets indésirables

Classification MedDRA Classes de systèmes d'organes	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare / fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII (PUP)*		Inhibition du facteur VIII (PPT)*		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection		Réaction fébrile liée à l'injection (pyrexie)	
Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité cutanée (prurit, urticaire et rash)		Réactions d'hypersensibilit é systémique (dont réaction anaphylactique, nausées, pression artérielle anormale et étourdissements)	
Affections du système nerveux					Dysgueusie

* La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PPT = patients précédemment traités, PUP = patients non traités précédemment (previously-untreated patients)

Population pédiatrique

Outre la formation d'inhibiteurs, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables sont attendus pour être les mêmes chez les enfants que dans tous les groupes de population.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage avec le facteur VIII recombinant de coagulation n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragique : facteur VIII de coagulation sanguine, code ATC B02BD02.

Mécanisme d'action

Le facteur VIII et le facteur von Willebrand (FvW) constituent un complexe de deux molécules aux fonctions physiologiques différentes. Perfusé chez un patient hémophile, le facteur VIII se lie au FvW dans la circulation sanguine. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Puis la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation liée au sexe due à un déficit du taux en facteur VIII : C qui provoque de multiples hémorragies au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément, soit à la suite d'un accident ou d'un traumatisme chirurgical.

Grâce à la thérapie substitutive, les taux en FVIII plasmatique sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du facteur déficitaire et de la tendance hémorragique.

Effets pharmacodynamiques

Le temps de céphaline activée (TCA) est un moyen classique de mesure de l'activité biologique du facteur VIII *in vitro*. Il est allongé chez tous les hémophiles. Le niveau et le temps de normalisation du TCA observés après administration de KOGENATE Bayer sont comparables aux valeurs obtenues avec le facteur VIII d'origine plasmatique.

Perfusion continue

Une étude clinique menée chez des patients adultes atteints d'hémophilie A ayant subi une intervention chirurgicale lourde a montré que KOGENATE Bayer peut être utilisé en perfusion continue en chirurgie (en pré-, per- et postopératoire). Dans cette étude, l'héparine a été utilisée pour prévenir la survenue de thrombophlébites au site de perfusion comme lors de toute perfusion intraveineuse à long terme.

Hypersensibilité

Au cours des études, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatif d'anticorps dirigés contre des protéines de souris ou de hamster présentes à l'état de traces dans la préparation. Toutefois, la possibilité de réactions allergiques aux constituants, tels que les traces de protéines de souris et de hamster dans la préparation, existe chez certains patients prédisposés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Induction de tolérance immune (ITI)

Des données concernant l'induction de tolérance immune ont été recueillies chez des patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs anti-facteur VIII. Une revue rétrospective a été effectuée chez 40 patients et 39 patients ont été inclus dans une étude clinique prospective menée à l'initiative de l'investigateur. Les données montrent que KOGENATE Bayer a été utilisé pour induire une tolérance immune. Chez les patients pour lesquels la tolérance immune a été obtenue, la reprise du traitement prophylactique en traitement de fond a permis de prévenir ou de contrôler les saignements.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'analyse de la récupération *in vivo* chez les patients préalablement traités a montré pour KOGENATE Bayer une augmentation moyenne du taux de facteur VIII plasmatique de 2 % par UI/kg de poids corporel. Ce résultat est similaire aux valeurs rapportées pour le facteur VIII humain plasmatique.

Distribution et élimination

Après administration de KOGENATE Bayer, la décroissance du pic d'activité en facteur VIII est de type exponentiel biphasique, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 15 heures. Cette

dernière est similaire à celle du facteur VIII plasmatique dont la demi-vie terminale moyenne est d'environ 13 heures.

Les autres paramètres pharmacocinétiques de KOGENATE Bayer par bolus sont : le temps de résidence moyen [MRT (0-48)] d'environ 22 heures et clairance d'environ 160 mL/h. La clairance moyenne en conditions basales chez 14 patients adultes subissant des interventions chirurgicales lourdes avec perfusion continue est de 188 mL/h ce qui correspond à 3,0 mL/h/kg (fourchette 1,6-4,6 mL/h/kg).

5.3 Données de sécurité préclinique

Même à des doses plusieurs fois supérieures à la dose clinique recommandée (déterminée en fonction du poids), KOGENATE Bayer n'a provoqué aucun effet toxique aigu ou subaigu chez l'animal de laboratoire (souris, rat, lapin et chien).

En raison de la réponse immunitaire que suscitent les protéines hétérologues chez toutes les espèces animales de mammifères, des études spécifiques basées sur des administrations répétées (études de reproduction, toxicité chronique, pouvoir carcinogène) n'ont pas été réalisées avec l'octocog alfa.

Aucune étude du potentiel mutagène de KOGENATE Bayer n'a été effectuée car aucun potentiel mutagène n'avait été décelé *in vitro* ou *in vivo* avec le produit prédécesseur de KOGENATE Bayer.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Glycine
Chlorure de sodium
Chlorure de calcium
Histidine
Polysorbate 80
Saccharose

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Seuls les composants fournis (un flacon de poudre, une seringue préremplie contenant le solvant, un adaptateur pour flacon et un nécessaire de ponction veineuse) peuvent être utilisés pour la reconstitution et l'injection car des échecs au traitement ont été observés suite à l'adsorption du facteur VIII de coagulation humain recombinant sur la surface interne de certains systèmes de perfusion.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Toutefois, au cours d'études *in vitro*, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 30°C dans des poches en PVC pour perfusion continue. Après reconstitution, et au cours d'études *in vitro*, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 3 heures.

Ne pas mettre au réfrigérateur après reconstitution.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Durant la période des 30 mois de conservation, lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur, le produit peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C), et ceci pour une durée limitée à 12 mois. Dans ce cas, le produit périmé à la fin de la période des 12 mois ou à la date de péremption indiquée sur le flacon du produit, si l'échéance est plus proche. La nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage extérieur.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

Chaque boîte de KOGENATE Bayer contient :

- un flacon de poudre (flacon de 10 mL en verre clair de type 1 avec bouchon caoutchouc halogenobutyl gris sans latex et opercule en aluminium),
- une seringue préremplie avec 2,5 mL (pour les dosages de 250 UI, 500 UI et 1000 UI) ou 5 mL (pour les dosages de 2000 UI et 3000 UI) de solvant (cylindre en verre clair de type 1 avec bouchon en caoutchouc bromobutyl gris sans latex).
- piston de seringue
- adaptateur pour le flacon
- un nécessaire de ponction veineuse
- deux tampons alcoolisés à usage unique
- deux tampons secs
- deux sparadraps

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les instructions détaillées pour la préparation et l'administration sont présentées dans la notice de KOGENATE Bayer.

Le médicament reconstitué est une solution claire et incolore.

La poudre de KOGENATE Bayer doit uniquement être reconstituée avec le solvant fourni (2,5 mL (pour les dosages de 250 UI, 500 UI et 1000 UI) ou 5 mL (pour les dosages de 2000 UI et 3000 UI) d'eau pour préparations injectables) dans la seringue préremplie et l'adaptateur pour flacon.

Pour l'injection, le produit doit être préparé selon les règles d'asepsie. Si l'un des composants contenus dans la boîte est ouvert ou endommagé, vous ne devez pas l'utiliser.

Mélanger doucement le flacon jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Après reconstitution la solution est claire. Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. Ne pas utiliser KOGENATE Bayer si vous observez des particules visibles ou un trouble.

Après reconstitution, la solution est ré-aspirée dans la seringue. KOGENATE Bayer doit être reconstitué et administré à l'aide des composants fournis dans chaque boîte.

Le produit reconstitué doit être filtré avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution. La filtration doit être réalisée à l'aide de l'adaptateur pour flacon.

Pour usage unique seulement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04 août 2000
Date du dernier renouvellement : 06 août 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. **FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. **AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et les interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

NATURE /TYPE – POUR LE SYSTEME BIO-SET

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KOGENATE Bayer 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

KOGENATE Bayer 250 UI contient (250 UI / 2,5 mL) = 100 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

KOGENATE Bayer 500 UI contient (500 UI / 2,5 mL) = 200 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

KOGENATE Bayer 1000 UI contient (1000 UI / 2,5 mL) = 400 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

KOGENATE Bayer 2000 UI contient (2000 UI / 5 mL) = 400 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

KOGENATE Bayer 3000 UI contient (3000 UI / 5 mL) = 600 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycine, chlorure de sodium, chlorure de calcium, histidine, polysorbate 80, saccharose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Système Bio-Set

1 flacon de poudre pour solution injectable avec le système Bio-Set

1 seringue préremplie avec 2,5 mL ou 5 mL d'eau pour préparations injectables, avec piston séparé

1 nécessaire de ponction veineuse

2 tampons alcoolisés à usage unique

2 tampons secs

2 sparadraps

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé à température ambiante) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25°C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage. Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. Ne pas réfrigérer après reconstitution.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

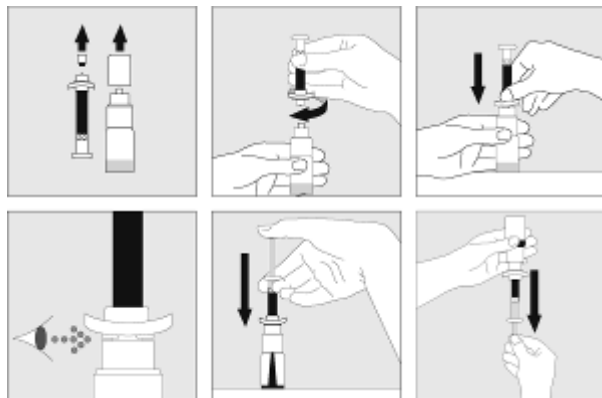
13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Lire attentivement la notice avant emploi.



16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

NATURE /TYPE – POUR L'ADAPTATEUR POUR FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KOGENATE Bayer 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

KOGENATE Bayer 250 UI contient (250 UI / 2,5 mL) = 100 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

KOGENATE Bayer 500 UI contient (500 UI / 2,5 mL) = 200 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

KOGENATE Bayer 1000 UI contient (1000 UI / 2,5 mL) = 400 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

KOGENATE Bayer 2000 UI contient (2000 UI / 5 mL) = 400 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

KOGENATE Bayer 3000 UI contient (3000 UI / 5 mL) = 600 UI d'octocog alfa par mL après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycine, chlorure de sodium, chlorure de calcium, histidine, polysorbate 80, saccharose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Adaptateur pour flacon :

1 flacon de poudre pour solution injectable

1 seringue préremplie avec 2,5 mL ou 5 mL d'eau pour préparations injectables, avec piston séparé

1 adaptateur pour le flacon

1 nécessaire de ponction veineuse

2 tampons alcoolisés à usage unique

2 tampons secs

2 sparadraps

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé à température ambiante) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25°C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage. Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. Ne pas réfrigérer après reconstitution.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

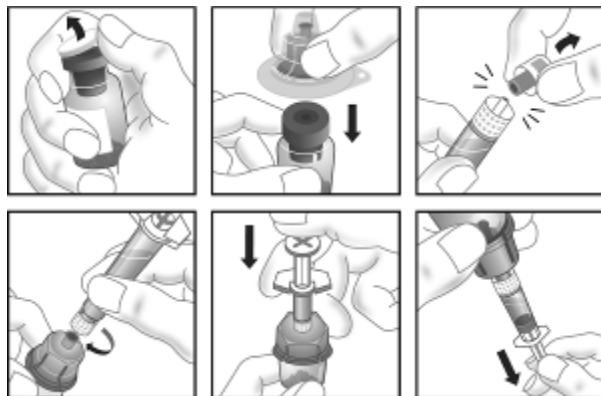
13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Lire attentivement la notice avant emploi.



16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON AVEC POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

KOGENATE Bayer 250 UI poudre pour solution injectable
KOGENATE Bayer 500 UI poudre pour solution injectable
KOGENATE Bayer 1000 UI poudre pour solution injectable
KOGENATE Bayer 2000 UI poudre pour solution injectable
KOGENATE Bayer 3000 UI poudre pour solution injectable

Facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa)

Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

250 UI d'octocog alfa (100 UI/mL après reconstitution).
500 UI d'octocog alfa (200 UI/mL après reconstitution).
1000 UI d'octocog alfa (400 UI/mL après reconstitution).
2000 UI d'octocog alfa (400 UI/mL après reconstitution).
3000 UI d'octocog alfa (600 UI/mL après reconstitution).

6. AUTRES

Bayer-Logo

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

**SERINGUE PREREMPLIE AVEC 2,5 mL ou 5 mL D'EAU POUR PREPARATIONS
INJECTABLES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2,5 mL [pour reconstitution des dosages 250/500/1000 UI]

5 mL [pour reconstitution des dosages 2000/3000 UI]

6. AUTRES

Ce médicament est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

KOGENATE Bayer 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa)

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que KOGENATE Bayer et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser KOGENATE Bayer
3. Comment utiliser KOGENATE Bayer
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver KOGENATE Bayer
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que KOGENATE Bayer et dans quel cas est-il utilisé ?

KOGENATE Bayer contient comme substance active le Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa).

KOGENATE Bayer est utilisé pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les adultes, les adolescents et les enfants de tous âges présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser KOGENATE Bayer ?

N'utilisez jamais KOGENATE Bayer

- si vous êtes allergique à l'octocog alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 et à la fin de la rubrique 2).
- si vous êtes allergique aux protéines de hamster ou de souris.

En cas de doute, n'hésitez pas à demander l'avis de votre médecin.

Avertissements et précautions

Faites attention avec KOGENATE Bayer et adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si :

- vous ressentez une oppression dans la poitrine, des sensations vertigineuses, des nausées ou malaises, des étourdissements en position debout, il peut s'agir d'une réaction allergique rare, soudaine et sévère (également appelée choc anaphylactique) à ce médicament. Si ces effets apparaissent, **arrêtez immédiatement l'administration du produit** et consultez votre médecin.

- votre saignement n'est pas contrôlé avec votre dose habituelle de médicament. L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace ; vous ou votre enfant serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec KOGENATE Bayer, informez-en immédiatement votre médecin.
- vous avez antérieurement développé un inhibiteur anti-facteur VIII et que vous changez de facteur VIII, vous êtes susceptible d'être à risque de voir réapparaître votre inhibiteur.
- vous avez été informé(e) que vous aviez une maladie du cœur ou un risque de maladie du cœur.
- la mise en place d'un dispositif d'accès veineux central (ex : cathéter) est nécessaire pour l'administration de KOGENATE Bayer. Vous pouvez être exposé(e) à un risque de complications liées à l'utilisation de ce cathéter, notamment la survenue d'infections locales, la présence de bactéries dans le sang (bactériémie) ou la formation d'un caillot de sang dans le vaisseau sanguin où a été placé le cathéter (thrombose).

Votre médecin peut effectuer des tests sanguins afin de s'assurer que vos doses actuelles de médicament fournissent un taux de facteur VIII adapté.

Autres médicaments et KOGENATE Bayer

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue. Toutefois, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Enfants et adolescents

Les avertissements et précautions indiqués s'appliquent aux patients de tous âges, adultes et enfants.

Grossesse, allaitement et fécondité

Il n'y a pas de données disponibles concernant la fécondité ou l'utilisation de KOGENATE Bayer chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement. Par conséquent, si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de le devenir, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Il est peu probable que KOGENATE Bayer puisse avoir des effets sur la fertilité chez les patients de sexe masculin ou féminin dans la mesure où la substance active est naturellement présente dans l'organisme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé.

KOGENATE Bayer contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, et est donc considéré comme essentiellement « sans sodium ».

Traçabilité

Il est recommandé, à chaque fois que vous utilisez KOGENATE Bayer, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du produit.

3. Comment utiliser KOGENATE Bayer

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Traitement des saignements

Votre médecin calculera la dose de médicament et la fréquence à laquelle vous devez le prendre pour atteindre le taux d'activité en facteur VIII nécessaire. Il devra toujours ajuster la dose de médicament et la fréquence d'administration en fonction de vos besoins individuels. La dose de KOGENATE Bayer que vous devez utiliser et la fréquence d'administration dépendent de nombreux facteurs tels que :

- votre poids
- la sévérité de votre hémophilie
- le site et l'importance du saignement
- la présence éventuelle d'un inhibiteur et son titre
- le taux de facteur VIII souhaité.

Prévention des saignements

Si vous utilisez KOGENATE Bayer pour prévenir les saignements (prophylaxie), votre médecin calculera la dose qui vous convient. Elle est habituellement de 20 à 40 UI d'octocog alfa par kg de poids corporel, administrée tous les 2 à 3 jours. Toutefois, dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Examens biologiques

Il est fortement recommandé de pratiquer les examens biologiques appropriés à intervalles réguliers afin de vérifier que le taux plasmatique souhaité de facteur VIII a été atteint et se maintient. En cas d'intervention chirurgicale majeure tout particulièrement, un contrôle minutieux du traitement substitutif doit être réalisé à l'aide des tests de coagulation.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

KOGENATE Bayer peut être utilisé chez les enfants de tous âges.

En cas de saignements non contrôlés

Si le taux plasmatique de facteur VIII n'atteint pas le niveau prévu, ou si le saignement n'est pas contrôlé après administration d'une dose apparemment correcte, vous pouvez avoir développé des inhibiteurs du facteur VIII. Ceci devra être vérifié par un médecin expérimenté.

Si vous avez l'impression que l'effet de ce médicament est trop faible ou trop fort, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.

Cas des patients avec inhibiteurs

Si votre médecin vous informe que vous avez développé un inhibiteur du facteur VIII, il se peut que vous ayez besoin d'utiliser une plus grande quantité de ce médicament afin de contrôler votre saignement. Si cette dose ne suffit pas à contrôler votre saignement, votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament, tel qu'un concentré de facteur VIIa ou un concentré de complexe prothrombique activé.

De tels traitements doivent être prescrits par des médecins ayant l'habitude de traiter des patients atteints d'hémophilie A. N'hésitez pas à contacter votre médecin pour plus d'informations.

N'augmentez pas la dose de médicament utilisée pour contrôler votre saignement sans consulter votre médecin.

Durée du traitement

Votre médecin vous indiquera combien de fois et à quels intervalles ce médicament doit être administré.

Habituellement, le traitement substitutif avec KOGENATE Bayer est un traitement à vie.

Comment administrer KOGENATE Bayer

Ce médicament est destiné à l'injection dans une veine sur 2 à 5 minutes, selon le volume total et votre niveau de confort et doit être utilisé dans les 3 heures après reconstitution.

Comment préparer KOGENATE Bayer pour l'administration

N'utilisez que le matériel (flacon de poudre avec capsule Bio-Set, seringue préremplie contenant le solvant et nécessaire de ponction veineuse) fourni avec chaque boîte de ce médicament. Si ces composants ne peuvent pas être utilisés, veuillez contacter votre médecin. Si l'un des composants contenus dans la boîte est ouvert ou endommagé, ne l'utilisez pas.

Vous devez filtrer le produit reconstitué avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution. **Vous effectuez la filtration** en suivant les étapes de reconstitution et/ou d'administration décrites ci-dessous. Utilisez le nécessaire de ponction veineuse car il contient un filtre intégré. Si vous ne pouvez pas utiliser le nécessaire de ponction veineuse fourni, utilisez un filtre distinct, comme indiqué par votre infirmier/ère ou votre médecin.

N'utilisez pas le nécessaire de ponction veineuse fourni pour prélever du sang car il contient un filtre intégré. Si vous devez prélever du sang avant une injection, utilisez un nécessaire d'administration dépourvu de filtre, puis perfusez ce médicament au travers d'un filtre d'injection. Si vous avez des questions concernant ce médicament et les filtres compatibles et distincts du matériel fourni, veuillez contacter votre médecin.

Ce médicament **ne doit pas** être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion. N'utilisez pas de solutions contenant des particules ou des solutions troubles. Suivez attentivement les indications données par votre médecin et utilisez les **instructions détaillées pour la reconstitution et l'administration présentées à la fin de cette notice**.

Si vous avez utilisé plus de KOGENATE Bayer que vous n'auriez dû

Aucun cas de surdosage avec le facteur VIII recombinant de coagulation n'a été rapporté.

Si vous avez pris plus de KOGENATE Bayer que vous n'auriez dû, informez votre médecin.

Si vous oubliez de prendre KOGENATE Bayer

- Procédez immédiatement à l'administration de la dose suivante puis continuez à intervalles réguliers comme indiqué par votre médecin.
- **Ne prenez pas** de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser KOGENATE Bayer

N'arrêtez pas d'utiliser KOGENATE Bayer sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus **graves** sont les **réactions d'hypersensibilité** ou le choc anaphylactique (effet indésirable rare).

En cas de survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques, l'injection/la perfusion doit être **immédiatement arrêtée. Veuillez consulter immédiatement votre médecin.**

Chez les enfants n'ayant jamais été traités par un produit de facteur VIII, des inhibiteurs, ou anticorps, (voir rubrique 2) peuvent apparaître effet indésirable très fréquent (pouvant toucher plus d'1 patient sur 10). Cependant, chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, ce risque est peu fréquent (peut toucher moins d'1 patient sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs, le traitement cessera d'être efficace et vous, ou votre enfant, pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin.

Autres effets indésirables éventuels :

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- éruptions/démangeaisons,
- réactions locales à l'endroit où vous injectez le produit (sensation de brûlure, rougeur temporaire)

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- réactions d'hypersensibilité incluant une réaction allergique soudaine et sévère (pouvant inclure une urticaire, des nausées, une urticaire généralisée, un œdème de Quincke, des frissons, des bouffées de chaleur, des maux de tête, une léthargie, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer, une agitation, une tachycardie, des picotements ou un choc anaphylactique, avec par exemple oppression thoracique, sensation générale d'inconfort, étourdissements et nausées, réduction modérée de la pression artérielle avec sensation de malaise en position debout),
- fièvre

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- dysgueusie (trouble du goût)

Si vous remarquez un des symptômes suivants au cours de l'injection/perfusion :

- oppression thoracique, sensation générale d'inconfort,
- sensations vertigineuses,
- hypotension légère (diminution modérée de la pression artérielle avec sensation de malaise en position debout),
- nausées

Ceux-ci peuvent constituer les signes précurseurs de réactions d'hypersensibilité ou de réaction allergique généralisée.

En cas de survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques, l'injection/la perfusion doit être **immédiatement arrêtée. Consultez immédiatement votre médecin.**

Réactions d'hypersensibilité

Au cours des études cliniques, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatifs d'anticorps dirigés contre des protéines de souris ou de hamster présentes à l'état de traces dans la préparation. La possibilité d'une réaction allergique aux substances contenues dans ce médicament, telles que les traces de protéines de souris et de hamster, existe chez certains patients prédisposés.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver KOGENATE Bayer

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Dans la limite de la date de péremption indiquée sur le flacon, vous pouvez conserver ce médicament à température ambiante (jusqu'à 25°C) lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur, et ceci pour une durée limitée à 12 mois. Dans ce cas, ce médicament périmé à la fin de la période de 12 mois ou à la date de péremption indiquée sur le flacon, si l'échéance est plus proche. Vous devez noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage extérieur.

Ne pas réfrigérer la solution après reconstitution. La solution reconstituée doit être utilisée dans un délai de 3 heures. Ce produit est à usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être jetée.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez la présence de particules ou si la solution est trouble.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient KOGENATE Bayer

Poudre

La substance **active** est le facteur VIII de coagulation humain (octocog alfa) produit par la technique de l'ADN recombinant. Chaque flacon de KOGENATE Bayer contient une dose nominale de 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI d'octocog alfa.

Les **autres** composants sont la glycine, le chlorure de sodium, le chlorure de calcium, l'histidine, le polysorbate 80 et le saccharose (voir fin de la rubrique 2).

Solvant

Eau pour préparations injectables

Qu'est ce que KOGENATE Bayer et contenu de l'emballage extérieur

KOGENATE Bayer est fourni sous forme d'une poudre et solvant pour solution injectable, et est une poudre sèche ou un agglomérat, blanc à légèrement jaune. La seringue préremplie contient de l'eau pour préparations injectables qui doit être utilisée pour reconstituer le contenu du flacon. Après reconstitution la solution est claire. Les dispositifs médicaux de reconstitution et d'administration sont fournis dans chaque boîte de ce médicament.

Chaque boîte de KOGENATE Bayer contient un flacon avec un système de transfert Bio-Set et une seringue préremplie avec un piston séparé, ainsi qu'un nécessaire de ponction veineuse (pour injection dans une veine), deux tampons alcoolisés, deux tampons secs et deux sparadraps.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: 359 02 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

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

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

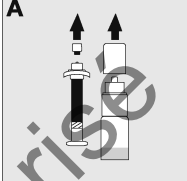

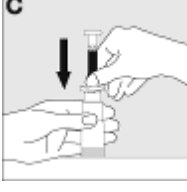
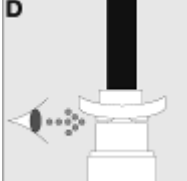
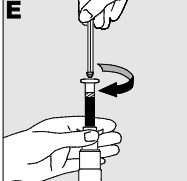


Bayer plc

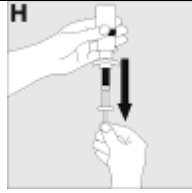
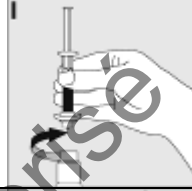

Tel: +44-(0)118 206 3000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions détaillées pour la reconstitution et l'administration de KOGENATE Bayer à l'aide du flacon avec capsule de reconstitution (système Bio-Set) :

1. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon. La solution doit être préparée sur une surface propre et sèche.	
2. Réchauffez le flacon de poudre non ouvert et la seringue de solvant entre vos mains jusqu'à ce qu'ils deviennent aussi chauds que vos mains. Le matériel ne doit pas être plus chaud que la température corporelle (37 °C au plus).	
3. Retirez la capsule du flacon de poudre en la déplaçant doucement de part et d'autre, plusieurs fois, tout en tirant vers le haut. Enlevez le bouchon attaché à la capsule blanche de la seringue (A).	
4. Vissez doucement la seringue sur le flacon de poudre (B).	
5. Placez le flacon sur une surface rigide et non glissante et tenez-le fermement avec une main. Puis, appuyez fortement sur le repose-doigt situé près du bout de la seringue à l'aide de votre pouce et de votre index (C) jusqu'à ce que le repose-doigt rencontre le bord supérieur de la capsule de reconstitution (Bio-Set).	
Ceci indique que le système est activé (D).	
6. Montez le piston sur la seringue en le vissant dans le bouchon en caoutchouc (E).	
7. Injectez le solvant dans le flacon contenant la poudre en poussant lentement le piston vers le bas de la seringue (F).	
8. Dissolvez la poudre en agitant doucement le flacon d'un mouvement circulaire (G). Ne secouez pas le flacon ! Assurez-vous que la poudre soit complètement dissoute avant utilisation. Inspectez visuellement le produit afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. N'utilisez pas de solutions contenant des particules visibles ou ayant un aspect trouble.	

<p>9. Retournez l'ensemble flacon-seringue et transférez la solution dans la seringue en tirant doucement et lentement le piston (H). Assurez-vous que la totalité du flacon soit passée dans la seringue. Maintenez la seringue en position verticale et pressez le piston jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'air dans la seringue.</p>	
<p>10. Posez un garrot sur votre bras. Choisissez le point d'injection, nettoyez la peau au moyen d'un tampon alcoolisé et préparez le site d'injection de manière aseptique comme conseillé par votre médecin. Piquez la veine et fixez le nécessaire de ponction veineuse à l'aide d'un sparadrap.</p>	
<p>11. Dévissez la seringue pour la détacher du flacon (I).</p>	
<p>12. Attachez la seringue au nécessaire de ponction veineuse en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre et assurez-vous qu'il n'entre pas de sang dans la seringue (J).</p>	
<p>13. Retirez le garrot !</p>	
<p>14. Injectez la solution dans la veine sur 2 à 5 minutes, tout en surveillant la position de l'aiguille. La vitesse d'injection doit être ajustée en fonction de votre niveau de confort, mais elle ne doit pas dépasser 2 mL par minute.</p>	
<p>15. Si une dose supplémentaire est nécessaire, enlevez la seringue vide en la dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Reconstituez la quantité désirée de produit en répétant les étapes 2 à 9, utilisez une nouvelle seringue et attachez-la au nécessaire de ponction veineuse.</p>	
<p>16. Si aucune dose supplémentaire n'est nécessaire, retirez le nécessaire de ponction veineuse et la seringue. Maintenez une compresse fermement appuyée sur votre bras tendu au niveau du point d'injection pendant environ 2 minutes. Enfin, posez un petit pansement compressif sur le site d'injection et, si nécessaire, un sparadrap.</p>	

Notice : information de l'utilisateur

KOGENATE Bayer 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
KOGENATE Bayer 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa)

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que KOGENATE Bayer et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser KOGENATE Bayer
3. Comment utiliser KOGENATE Bayer
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver KOGENATE Bayer
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que KOGENATE Bayer et dans quel cas est-il utilisé ?

KOGENATE Bayer contient comme substance active le Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa).

KOGENATE Bayer est utilisé pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les adultes, les adolescents et les enfants de tous âges présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser KOGENATE Bayer ?

N'utilisez jamais KOGENATE Bayer

- si vous êtes allergique à l'octocog alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 et à la fin de la rubrique 2).
- si vous êtes allergique aux protéines de hamster ou de souris.

En cas de doute, n'hésitez pas à demander l'avis de votre médecin.

Avertissements et précautions

Faites attention avec KOGENATE Bayer et adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si :

- vous ressentez une oppression dans la poitrine, des sensations vertigineuses, des nausées ou malaises, des étourdissements en position debout, il peut s'agir d'une réaction allergique rare, soudaine et sévère (également appelée choc anaphylactique) à ce médicament. Si ces effets apparaissent, **arrêtez immédiatement l'administration du produit** et consultez votre médecin.

- votre saignement n'est pas contrôlé avec votre dose habituelle de médicament. L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace ; vous ou votre enfant serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec KOGENATE Bayer, informez-en immédiatement votre médecin.
- vous avez antérieurement développé un inhibiteur anti-facteur VIII et que vous changez de facteur VIII, vous êtes susceptible d'être à risque de voir réapparaître votre inhibiteur.
- vous avez été informé(e) que vous aviez une maladie du cœur ou un risque de maladie du cœur.
- la mise en place d'un dispositif d'accès veineux central (ex : cathéter) est nécessaire pour l'administration de KOGENATE Bayer. Vous pouvez être exposé(e) à un risque de complications liées à l'utilisation de ce cathéter, notamment la survenue d'infections locales, la présence de bactéries dans le sang (bactériémie) ou la formation d'un caillot de sang dans le vaisseau sanguin où a été placé le cathéter (thrombose).

Votre médecin peut effectuer des tests sanguins afin de s'assurer que vos doses actuelles de médicament fournissent un taux de facteur VIII adapté.

Autres médicaments et KOGENATE Bayer

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue. Toutefois, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Enfants et adolescents

Les avertissements et précautions indiqués s'appliquent aux patients de tous âges, adultes et enfants.

Grossesse, allaitement et fécondité

Il n'y a pas de données disponibles concernant la fécondité ou l'utilisation de KOGENATE Bayer chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement. Par conséquent, si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de le devenir, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Il est peu probable que KOGENATE Bayer puisse avoir des effets sur la fertilité chez les patients de sexe masculin ou féminin dans la mesure où la substance active est naturellement présente dans l'organisme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé.

KOGENATE Bayer contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, et est donc considéré comme essentiellement « sans sodium ».

Traçabilité

Il est recommandé, à chaque fois que vous utilisez KOGENATE Bayer, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du produit.

3. Comment utiliser KOGENATE Bayer

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Traitement des saignements

Votre médecin calculera la dose de médicament et la fréquence à laquelle vous devez le prendre pour atteindre le taux d'activité en facteur VIII nécessaire. Il devra toujours ajuster la dose de médicament et la fréquence d'administration en fonction de vos besoins individuels. La dose de KOGENATE Bayer que vous devez utiliser et la fréquence d'administration dépendent de nombreux facteurs tels que :

- votre poids
- la sévérité de votre hémophilie
- le site et l'importance du saignement
- la présence éventuelle d'un inhibiteur et son titre
- le taux de facteur VIII souhaité.

Prévention des saignements

Si vous utilisez KOGENATE Bayer pour prévenir les saignements (prophylaxie), votre médecin calculera la dose qui vous convient. Elle est habituellement de 20 à 40 UI d'octocog alfa par kg de poids corporel, administrée tous les 2 à 3 jours. Toutefois, dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Examens biologiques

Il est fortement recommandé de pratiquer les examens biologiques appropriés à intervalles réguliers afin de vérifier que le taux plasmatique souhaité de facteur VIII a été atteint et se maintient. En cas d'intervention chirurgicale majeure tout particulièrement, un contrôle minutieux du traitement substitutif doit être réalisé à l'aide des tests de coagulation.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

KOGENATE Bayer peut être utilisé chez les enfants de tous âges.

En cas de saignements non contrôlés

Si le taux plasmatique de facteur VIII n'atteint pas le niveau prévu, ou si le saignement n'est pas contrôlé après administration d'une dose apparemment correcte, vous pouvez avoir développé des inhibiteurs du facteur VIII. Ceci devra être vérifié par un médecin expérimenté.

Si vous avez l'impression que l'effet de ce médicament est trop faible ou trop fort, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.

Cas des patients avec inhibiteurs

Si votre médecin vous informe que vous avez développé un inhibiteur du facteur VIII, il se peut que vous ayez besoin d'utiliser une plus grande quantité de ce médicament afin de contrôler votre saignement. Si cette dose ne suffit pas à contrôler votre saignement, votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament, tel qu'un concentré de facteur VIIa ou un concentré de complexe prothrombique activé.

De tels traitements doivent être prescrits par des médecins ayant l'habitude de traiter des patients atteints d'hémophilie A. N'hésitez pas à contacter votre médecin pour plus d'informations.

N'augmentez pas la dose de médicament utilisée pour contrôler votre saignement sans consulter votre médecin.

Durée du traitement

Votre médecin vous indiquera combien de fois et à quels intervalles ce médicament doit être administré.

Habituellement, le traitement substitutif avec KOGENATE Bayer est un traitement à vie.

Comment administrer KOGENATE Bayer

Ce médicament est destiné à l'injection dans une veine sur 2 à 5 minutes, selon le volume total et votre niveau de confort et doit être utilisé dans les 3 heures après reconstitution.

Comment préparer KOGENATE Bayer pour l'administration

N'utilisez que le matériel (adaptateur pour flacon, seringue préremplie contenant le solvant et nécessaire de ponction veineuse) fourni avec chaque boîte de ce médicament. Si ces composants ne peuvent pas être utilisés, veuillez contacter votre médecin. Si l'un des composants contenus dans la boîte est ouvert ou endommagé, ne l'utilisez pas.

Vous devez filtrer le produit reconstitué avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution. **Vous effectuez la filtration en utilisant l'adaptateur pour flacon.**

N'utilisez pas le nécessaire de ponction veineuse fourni pour prélever du sang car il contient un filtre intégré.

Ce médicament **ne doit pas** être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion. N'utilisez pas de solutions contenant des particules ou des solutions troubles. Suivez attentivement les indications données par votre médecin et utilisez les **instructions détaillées pour la reconstitution et l'administration présentées à la fin de cette notice.**

Si vous avez utilisé plus de KOGENATE Bayer que vous n'auriez dû

Aucun cas de surdosage avec le facteur VIII recombinant de coagulation n'a été rapporté.

Si vous avez pris plus de KOGENATE Bayer que vous n'auriez dû, informez votre médecin.

Si vous oubliez de prendre KOGENATE Bayer

- Procédez immédiatement à l'administration de la dose suivante puis continuez à intervalles réguliers comme indiqué par votre médecin.
- **Ne prenez pas** de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser KOGENATE Bayer

N'arrêtez pas d'utiliser KOGENATE Bayer sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus **graves** sont les **réactions d'hypersensibilité** ou le choc anaphylactique (effet indésirable rare).

En cas de survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques, l'injection/la perfusion doit être **immédiatement arrêtée. Veuillez consulter immédiatement votre médecin.**

Chez les enfants n'ayant jamais été traités par un produit de facteur VIII, des inhibiteurs, ou anticorps, (voir rubrique 2) peuvent apparaître effet indésirable très fréquent (pouvant toucher plus d'1 patient sur 10). Cependant, chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, ce risque est peu fréquent (peut toucher moins d'1 patient sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs, le traitement cessera d'être efficace et vous, ou votre enfant, pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin.

Autres effets indésirables éventuels :

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- éruptions/démangeaisons,
- réactions locales à l'endroit où vous injectez le produit (sensation de brûlure, rougeur temporaire)

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- réactions d'hypersensibilité incluant une réaction allergique soudaine et sévère (pouvant inclure une urticaire, des nausées, une urticaire généralisée, un œdème de Quincke, des frissons, des bouffées de chaleur, des maux de tête, une léthargie, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer, une agitation, une tachycardie, des picotements ou un choc anaphylactique, avec par exemple oppression thoracique, sensation générale d'inconfort, étourdissements et nausées, réduction modérée de la pression artérielle avec sensation de malaise en position debout),
- fièvre

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- dysgueusie (trouble du goût)

Si vous remarquez un des symptômes suivants au cours de l'injection/perfusion :

- oppression thoracique, sensation générale d'inconfort,
- sensations vertigineuses,
- hypotension légère (diminution modérée de la pression artérielle avec sensation de malaise en position debout),
- nausées

Ceux-ci peuvent constituer les signes précurseurs de réactions d'hypersensibilité ou de réaction allergique généralisée.

En cas de survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques, l'injection/la perfusion doit être **immédiatement arrêtée. Consultez immédiatement votre médecin.**

Réactions d'hypersensibilité

Au cours des études cliniques, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatifs d'anticorps dirigés contre des protéines de souris ou de hamster présentes à l'état de traces dans la préparation. La possibilité d'une réaction allergique aux substances contenues dans ce médicament, telles que les traces de protéines de souris et de hamster, existe chez certains patients prédisposés.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver KOGENATE Bayer

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Dans la limite de la date de péremption indiquée sur le flacon, vous pouvez conserver ce médicament à température ambiante (jusqu'à 25°C) lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur, et ceci pour une durée limitée à 12 mois. Dans ce cas, ce médicament périmé à la fin de la période de 12 mois ou à la date de péremption indiquée sur le flacon, si l'échéance est plus proche. Vous devez noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage extérieur.

Ne pas réfrigérer la solution après reconstitution. La solution reconstituée doit être utilisée dans un délai de 3 heures. Ce produit est à usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être jetée.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez la présence de particules ou si la solution est trouble.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient KOGENATE Bayer

Poudre

La substance **active** est le facteur VIII de coagulation humain (octocog alfa) produit par la technique de l'ADN recombinant. Chaque flacon de KOGENATE Bayer contient une dose nominale de 250, 500, 1000, 2000 ou 3000 UI d'octocog alfa.

Les **autres** composants sont la glycine, le chlorure de sodium, le chlorure de calcium, l'histidine, le polysorbate 80 et le saccharose (voir fin de la rubrique 2).

Solvant

Eau pour préparations injectables

Qu'est ce que KOGENATE Bayer et contenu de l'emballage extérieur

KOGENATE Bayer est fourni sous forme d'une poudre et solvant pour solution injectable, et est une poudre sèche ou un agglomérat, blanc à légèrement jaune. La seringue préremplie contient de l'eau pour préparations injectables qui doit être utilisée pour reconstituer le contenu du flacon. Après reconstitution la solution est claire. Les dispositifs médicaux de reconstitution et d'administration sont fournis dans chaque boîte de ce médicament.

Chaque boîte de KOGENATE Bayer contient un flacon et une seringue préremplie avec un piston séparé, ainsi qu'un adaptateur pour flacon, un nécessaire de ponction veineuse (pour injection dans une veine), deux tampons alcoolisés, deux tampons secs et deux sparadraps.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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


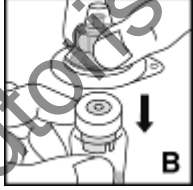
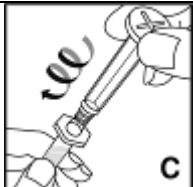
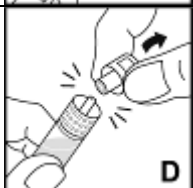
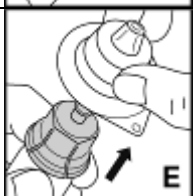
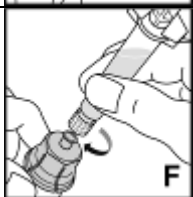
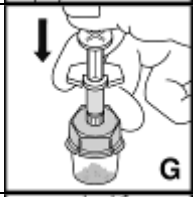
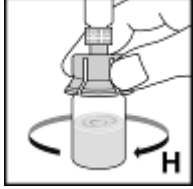
United Kingdom

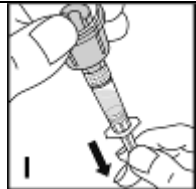
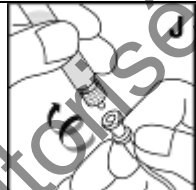
Bayer plc
Tel: +44-(0)118 206 3000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions détaillées pour la reconstitution et l'administration de KOGENATE Bayer à l'aide du flacon avec adaptateur pour flacon :

1.	Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon.	
2.	Réchauffez un flacon non ouvert et une seringue entre vos mains jusqu'à atteindre une température confortable (ne pas dépasser 37° C).	
3.	Retirez la capsule protectrice du flacon (A) et essuyez le bouchon en caoutchouc du flacon à l'aide d'un tampon alcoolisé puis laissez-le sécher à l'air libre avant utilisation.	
4.	Placez le flacon de produit sur une surface dure antidérapante. Détachez la pellicule de papier couvrant le boîtier en plastique de l'adaptateur pour flacon. Ne retirez pas l'adaptateur du boîtier en plastique. Tout en tenant le boîtier de l'adaptateur, placez le flacon de produit dessus et appuyez fermement vers le bas (B). L'adaptateur s'enclenchera sur le capuchon du flacon. Ne retirez pas le boîtier de l'adaptateur à ce stade.	
5.	Tenez la seringue préremplie d'eau pour préparations injectables en position verticale, attrapez le piston comme indiqué sur l'illustration et fixez-le en le faisant tourner fermement dans le sens des aiguilles d'une montre au niveau du pas de vis de la seringue (C).	
6.	En tenant la seringue par le cylindre, décrochez le capuchon de l'extrémité inférieure (D). Ne touchez pas l'extrémité de la seringue avec vos mains et ne la laissez pas entrer en contact avec une quelconque surface. Mettez la seringue de côté pour un usage ultérieur.	
7.	À présent, retirez et jetez le boîtier de l'adaptateur (E).	
8.	Fixez la seringue préremplie au pas de vis de l'adaptateur pour flacon en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre (F).	
9.	Injectez le solvant en poussant lentement le piston vers le bas (G).	
10.	Agitez doucement le flacon d'un mouvement circulaire jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute (H). Ne secouez pas le flacon. Assurez-vous que la poudre soit complètement dissoute. Inspectez visuellement le produit afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. N'utilisez pas de solutions contenant des particules visibles ou ayant un aspect trouble.	

<p>11. Tenez le flacon par l'extrémité située au-dessus de l'adaptateur et de la seringue (I). Remplissez la seringue en tirant doucement et lentement sur le piston. Assurez-vous que la totalité du contenu du flacon soit passée dans la seringue. Maintenez la seringue en position verticale et pressez le piston jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'air dans la seringue.</p>	
<p>12. Posez un garrot sur votre bras.</p>	
<p>13. Choisissez le point d'injection, nettoyez la peau au moyen d'un tampon alcoolisé et préparez le site d'injection de manière aseptique comme conseillé par votre médecin.</p>	
<p>14. Piquez la veine et fixez le nécessaire de ponction veineuse à l'aide d'un sparadrap.</p>	
<p>15. Tout en maintenant l'adaptateur pour flacon en place, retirez la seringue de l'adaptateur pour flacon (l'adaptateur, lui, doit rester fixé sur le flacon). Attachez la seringue au nécessaire de ponction veineuse et assurez-vous qu'il n'entre pas de sang dans la seringue (J).</p>	
<p>16. Retirez le garrot.</p>	
<p>17. Injectez la solution dans la veine sur 2 à 5 minutes, tout en surveillant la position de l'aiguille. La vitesse d'injection doit être ajustée en fonction de votre niveau de confort, mais elle ne doit pas dépasser 2 mL par minute.</p>	
<p>18. Si une dose supplémentaire doit être administrée, utilisez une nouvelle seringue contenant du produit reconstitué en suivant les étapes ci-dessus.</p>	
<p>19. Si aucune dose supplémentaire n'est nécessaire, retirez le nécessaire de ponction veineuse et la seringue. Maintenez une compresse fermement appuyée sur votre bras tendu au niveau du point d'injection pendant environ 2 minutes. Enfin, posez un petit pansement compressif sur le site d'injection et, si nécessaire, un sparadrap.</p>	

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

Annexe IV

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le traitement de l'hémophilie congénitale consiste actuellement en l'utilisation de traitements substitutifs prophylactiques ou à la demande par facteur VIII de coagulation (FVIII). Les traitements substitutifs par facteur FVIII peuvent généralement être subdivisés en deux grandes catégories de produits: les produits de facteur VIII d'origine plasmatique (pdFVIII) et les produits de facteur VIII recombinant (rFVIII). De nombreux produits individuels de facteurs pdFVIII et rFVIII sont autorisés dans l'Union européenne.

L'une des complications majeures des traitements par facteur VIII est l'apparition d'alloanticorps (inhibiteurs) du type IgG qui neutralisent l'activité des facteurs VIII, entraînant une perte d'efficacité en matière de contrôle des saignements. Les patients traités qui ont développé des inhibiteurs requièrent une prise en charge individuelle et attentive et peuvent avoir développé une résistance au traitement.

Un traitement par association de facteurs pdFVIII et rFVIII peut entraîner le développement d'inhibiteurs (évalués à l'aide de la modification de Nijmegen du dosage Bethesda; $\geq 0,6$ unité Bethesda (UB) pour un inhibiteur à «faible titre» et > 5 UB pour un inhibiteur à «titre élevé»).

L'apparition d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A recevant des produits de facteur VIII est généralement observée chez les patients non préalablement traités (PUP) ou chez les patients traités a minima (MTP) qui se trouvent encore dans les 50 premiers jours d'exposition (JE) au traitement. À l'inverse, ces inhibiteurs sont moins susceptibles de se développer chez les patients préalablement traités (PTP).

Les facteurs de risque connus du développement d'inhibiteurs peuvent être liés au patient ou liés au traitement.

- Le type de mutation du gène F8, la sévérité de l'hémophilie, l'ethnicité, les antécédents familiaux éventuels de développement d'inhibiteurs et la possible constitution de HLA-DR (antigènes des leucocytes humains de type DR) sont autant de facteurs de risques liés au patient.
- Pour ce qui est des facteurs liés au traitement, on retrouve l'intensité de l'exposition, le nombre de jours d'exposition (JE) et le traitement à la demande présentant un risque plus important que la prophylaxie, notamment dans le cas de signaux de danger tels qu'un traumatisme ou une opération. Le jeune âge du patient lors du premier traitement représente également un risque plus élevé.

Des doutes subsistent quant à savoir si le risque de développement d'inhibiteurs diffère grandement selon le type de traitement substitutif de facteur FVIII. L'existence de différences entre les produits de chaque catégorie de facteur VIII, et donc de risques différentiels entre les différents produits, est plausible sur le plan biologique. La catégorie pdFVIII est constituée de produits avec ou sans facteur von Willebrand (FVW); ceux avec facteur FVW contiennent différents taux de FVW. Bien que cela relève encore du domaine théorique, les résultats d'études expérimentales suggèrent que le facteur FVW joue un rôle dans la protection des épitopes de facteur FVIII contre leur identification par les cellules présentatrices d'antigène, permettant ainsi de réduire l'immunogénicité. Le facteur FVW n'est pas présent dans le facteur rFVIII, mais la catégorie du facteur rFVIII présente une hétérogénéité significative, par exemple en raison des différents processus de fabrication utilisés et du large éventail de produits confectionnés par différents fabricants au cours des 20 dernières années. Ces différents processus de fabrication (y compris l'utilisation de différentes lignées cellulaires pour concevoir des produits de facteur rFVIII) peuvent, en théorie, donner lieu à une immunogénicité différentielle.

En mai 2016, une étude randomisée, contrôlée et ouverte visant à étudier l'incidence du développement d'inhibiteurs d'une catégorie à l'autre (produits de facteur pdFVIII contre produits de facteur rFVIII) a été publiée dans le *New England Journal of Medicine*¹. Cette étude, appelée «étude SIPPET» [«Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers (Étude des inhibiteurs chez les enfants en bas âge exposés aux produits dérivés du plasma)»] a été réalisée afin d'évaluer le risque relatif du développement d'inhibiteurs chez les patients recevant un traitement par facteur pdFVIII par rapport à celui des patients recevant un traitement par facteur rFVIII. L'étude a démontré que les patients recevant un traitement par facteur rFVIII présentaient, pour tous les inhibiteurs, une incidence 87 % supérieure à celle des patients traités par facteur pdFVIII (lesquels contiennent le facteur FVW) (risque relatif, 1,87; IC de 95 %; 1,17 - 2,96).

Le 6 juillet 2016, le Paul-Ehrlich-Institut (Allemagne) a engagé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE à partir de données de pharmacovigilance et a demandé au PRAC d'évaluer les conséquences potentielles des résultats de l'étude SIPPET sur les autorisations de mise sur le marché des produits de facteur FVIII concernés. Il lui a également demandé de formuler une recommandation sur la question de savoir si ces dernières doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou annulées et si des mesures de réduction du risque sont nécessaires. La saisine se concentre sur le risque de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités.

Suite à la récente publication de l'étude SIPPET, il a été demandé aux TMM d'évaluer les conséquences que pourraient avoir les résultats de cette étude ainsi que les autres données de sécurité pertinentes relatives au développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités pour les AMM de leur produit de facteur FVIII, y compris en envisageant l'adoption de mesures de réduction du risque.

Les auteurs principaux de l'étude SIPPET ont également été invités à répondre à une liste de questions relatives aux méthodes et aux conclusions de l'étude et à présenter leurs conclusions lors de la séance plénière du PRAC tenue en février 2017. Pour parvenir à ses conclusions, le PRAC a également tenu compte des informations soumises par les auteurs principaux de l'étude SIPPET pendant la procédure de saisine.

Discussion sur les données cliniques

Études observationnelles publiées

Les réponses des TMM renvoyaient à une série d'études observationnelles publiées (études CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO, etc.) qui visaient à évaluer les risques différentiels potentiels du développement d'inhibiteurs entre les catégories de facteur pdFVIII et de facteur rFVIII, ainsi que les risques différentiels potentiels du développement d'inhibiteurs entre les différents produits de la catégorie de facteur rFVIII.

Les résultats obtenus à l'issue de ces études divergent et les études ont souffert des limitations propres aux études observationnelles et, en particulier, de la possibilité d'un biais de sélection. Le risque de développement d'inhibiteurs est multifactoriel (outre tout risque putatif spécifique au produit concerné) et de telles études n'ont pas toujours été en mesure de collecter des informations sur les covariables pertinentes, ni d'ajuster leurs analyses en conséquence; les facteurs de confusion résiduels sèment donc inévitablement le doute. Par ailleurs, les processus de fabrication de produits individuels et les schémas thérapeutiques des différents centres ont connu des changements au fil du temps, ce qui explique que des comparaisons strictes de produits ne soient pas toujours possibles. Ces facteurs rendent difficiles le contrôle de ces études et l'interprétation de leurs résultats.

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

L'étude CANAL² n'a pas apporté de preuve de l'existence d'une différence entre catégories, y compris en ce qui concerne les produits de facteur pdFVIII contenant des quantités considérables de facteur von Willebrand; le risque relatif ajusté était de 0,7 (IC de 95 %; 0,4 - 1,1) pour les inhibiteurs «cliniquement pertinents», et de 0,8 (IC de 95 %; 0,4 - 1,3) pour les inhibiteurs à titre élevé (≥ 5 UB).

L'étude RODIN/Pednet³ n'a pas non plus apporté de preuve de l'existence d'une différence entre le risque de développement de tous inhibiteurs confondus du facteur pdFVIII et de tous inhibiteurs confondus du facteur rFVIII; le risque relatif ajusté était de 0,96 (IC de 95 %; 0,62 - 1,49) pour les inhibiteurs «cliniquement pertinents» et de 0,95 (IC de 95 %; 0,56 - 1,61) pour les inhibiteurs à titre élevé (≥ 5 UB/ml). Cependant, l'étude a démontré l'existence d'un risque accru de développement d'inhibiteurs (tous confondus et à titre élevé) pour le facteur rFVIII octocog alfa de deuxième génération (Kogenate FS/Helixate NexGen) comparé au facteur rFVIII octocog alfa de troisième génération (démonstré uniquement par des données relatives à Advate).

À l'instar des études RODIN/Pednet, l'étude UKHCDO a révélé un risque significativement accru de développement d'inhibiteurs (tous confondus et à titre élevé) pour Kogenate FS/Helixate NexGen (facteur rFVIII de deuxième génération) comparé à Advate (facteur rFVIII de troisième génération), bien que cela soit devenu non significatif après l'exclusion des patients du Royaume-Uni (également inclus dans l'étude RODIN/Pednet). Un risque accru a également été démontré pour Refacto AF (un autre facteur rFVIII de troisième génération) par rapport à Advate, mais uniquement pour le développement de tous inhibiteurs confondus). À l'instar de l'étude UKHCDO, une fois les patients français (également dans l'étude RODIN/Pednet) exclus, l'étude FranceCoag n'a pu démontrer l'existence d'un risque accru statistiquement significatif pour les produits de facteur rFVIII par rapport à Advate.

Avant la présente procédure de saisine, il a été constaté que le PRAC avait déjà pris en considération les implications des études RODIN/Pednet, UKHCDO et FranceCoag pour les autorisations de mise sur le marché de l'UE des produits de facteur FVIII. En 2013, le PRAC a estimé que les conclusions de l'étude RODIN/Pednet n'étaient pas suffisamment solides pour permettre d'affirmer que Kogenate FS/Helixate NexGen était associé à un risque accru de développement d'inhibiteurs de facteur VIII par rapport à d'autres produits. En 2016, le PRAC a examiné les conclusions de la méta-analyse des trois études (RODIN/Pednet, UKHCDO et FranceCoag) et a de nouveau conclu que les données disponibles ne permettaient pas de confirmer que Kogenate Bayer/Helixate NexGen était associé à un risque accru de développement d'inhibiteurs de facteur VIII chez les patients non préalablement traités par rapport à d'autres produits de facteur VIII recombinant.

Études commandées par les TAMM

Les TAMM ont fourni une analyse du développement d'inhibiteurs à faible titre et à titre élevé chez des patients non préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère (facteur FVIII < 1%) reposant sur tous les essais cliniques et études observationnelles menés sur leurs produits, ainsi qu'une discussion critique portant sur les limitations desdites études.

Les données étaient issues d'un large éventail d'études hétérogènes portant sur différents produits et réalisées à des moments différents. Nombre de ces études étaient de petite taille et n'étaient pas spécialement conçues pour évaluer le risque de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités atteints d'hémophilie A grave. La plupart des études n'étaient composées que d'un seul bras et n'offraient pas de données permettant d'effectuer une analyse comparative (que ce soit pour comparer les catégories de facteur pdFVIII et de facteur rFVIII ou pour comparer les produits au sein de la catégorie du facteur rFVIII). Cependant, les estimations globales des taux

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

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

d'inhibiteurs réalisées dans le cadre de ces études pour des produits individuels corroboraient largement les conclusions d'études observationnelles de plus grande ampleur.

Dans le cadre des études les plus pertinentes et étendues portant sur les produits de facteur pdFVIII, les taux d'inhibiteurs observés (souvent sans mention de si ces derniers sont à faible titre ou à titre élevé) allaient de 3,5 à 33 %, avec une moyenne de 10 à 25 %. Cependant, dans de nombreux cas, peu d'informations étaient fournies sur les méthodes, les populations de patients et la nature des inhibiteurs afin d'évaluer les informations dans le contexte des données publiées plus récentes. Pour la plupart des produits de facteur rFVIII, des informations plus pertinentes et plus récentes, issues d'essais cliniques réalisés auprès de patients non préalablement traités, sont disponibles. Les taux d'inhibiteurs observés dans le cadre de ces études allaient de 15 à 38 % pour tous les inhibiteurs confondus et de 9 à 22,6 % pour les inhibiteurs à titre élevé, c'est-à-dire qu'ils étaient considérés comme «très fréquents».

Le PRAC a également examiné des résultats intermédiaires soumis par les TAMM. Ces résultats sont issus d'études en cours commandées par CSL (CRD019_5001) et Bayer (Leopold KIDS, 13400, partie B).

En outre, le PRAC a examiné des essais cliniques et la littérature scientifique relatifs à des inhibiteurs *de novo* chez les patients préalablement traités. L'analyse a démontré que la fréquence du développement d'inhibiteurs est bien inférieure chez les patients préalablement traités que chez les patients non préalablement traités. Les données disponibles ont démontré que, dans de nombreuses études, y compris celles issues du registre EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), le développement d'inhibiteurs pouvait être considéré comme «peu fréquent».

Étude SIPPET

L'étude SIPPET est un essai multicentrique, multinational, randomisé et ouvert visant à évaluer l'incidence des alloanticorps neutralisant chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale grave (concentration plasmatique de facteur FVIII < 1 %) et traités soit à l'aide de concentrations de facteur pdFVIII, soit à l'aide de concentrations de facteur rFVIII. Les patients éligibles (< 6 ans, de sexe masculin, atteints d'hémophilie A sévère, n'ayant pas reçu de traitement préalable par une concentration de facteur FVIII ou n'ayant reçu qu'un traitement a minima par des composants sanguins) ont été inclus à l'étude dans 42 centres. Le critère principal et le critère secondaire évalués pendant l'étude étaient l'incidence de tous les inhibiteurs confondus ($\geq 0,4$ UB/ml) et l'incidence des inhibiteurs à titre élevé (≥ 5 UB/ml), respectivement.

76 patients ont développé des inhibiteurs, dont 50 des inhibiteurs à titre élevé (≥ 5 UB). 29 patients sur 125 traités par facteur pdFVIII ont développé des inhibiteurs (dont 20 des inhibiteurs à titre élevé). De la même manière, 47 patients sur 126 traités par facteur rFVIII ont développé des inhibiteurs (dont 30 des inhibiteurs à titre élevé). L'incidence cumulée de tous les inhibiteurs confondus était de 26,8 % (IC de 95 %, 18,4-35,2) pour les facteurs pdFVIII et de 44,5 % (IC de 95 %, 34,7-54,3) pour les facteurs rFVIII; l'incidence cumulée des inhibiteurs à titre élevé était de 18,6 % (IC de 95 %, 11,2-26,0) et de 28,4 % (IC de 95 %, 19,6-37,2), respectivement. Dans les modèles de régression de Cox pour le critère d'évaluation principal de tous les inhibiteurs confondus, le facteur rFVIII a été associé à une incidence 87 % supérieure à celle du facteur pdFVIII (risque relatif, 1,87; IC de 95 %, 1,17-2,96). Cette association a été

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

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

systématiquement observée au moyen d'une analyse multivariée. Pour les inhibiteurs à titre élevé, le risque relatif était de 1,69 (IC de 95 %, 0,96-2,98).

Réunion du groupe d'experts ad hoc

Le PRAC a examiné les opinions émises par les experts lors d'une réunion ad hoc. Le groupe d'experts a estimé que les données disponibles pertinentes avaient été prises en considération. D'après le groupe d'experts, des données supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer s'il existe des différences cliniquement pertinentes dans la fréquence du développement d'inhibiteurs entre différents produits de facteur VIII. De plus, le groupe d'experts a suggéré que de telles données devraient, en principe, être collectées séparément pour chaque produit individuel, étant donné que le degré d'immunogénicité sera difficile à extrapoler d'une catégorie de produits à une autre (par exemple, d'un facteur recombinant à un facteur d'origine plasmatique).

Les experts ont également constaté que le degré d'immunogénicité de différents produits avait été décrit de manière globalement appropriée dans les modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit proposé par le PRAC, lequel met en lumière la pertinence clinique du développement d'inhibiteurs (en particulier des inhibiteurs à faible titre par rapport aux inhibiteurs à titre élevé), ainsi que le caractère «très fréquent» de ce développement chez les patients non préalablement traités et «peu fréquent» chez les patients préalablement traités. Les experts ont également suggéré des études qui permettraient de caractériser davantage les propriétés immunogènes des médicaments de facteur VIII (notamment des études mécanistiques et observationnelles).

Discussion

Le PRAC a estimé qu'en tant qu'essai prospectif et randomisé, l'étude SIPPET avait échappé à de nombreuses limitations propres à la conception des études observationnelles et des études basées sur des données issues de registres conduites jusqu'à présent dans le but d'évaluer le risque du développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités. Cependant, le PRAC a estimé que des doutes subsistaient en ce qui concerne les conclusions de l'étude SIPPET et que ces derniers empêcheraient d'affirmer qu'il existe un risque accru de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités par des produits de facteur rFVIII par rapport aux produits de facteur pdFVIII étudiés dans le cadre de cette étude clinique. Les réserves émises par le PRAC sont les suivantes:

- L'analyse SIPPET ne permet pas de tirer de conclusions spécifiques aux produits étant donné qu'elle ne s'applique qu'à un nombre restreint de produits de facteur FVIII. La conception et l'ampleur de l'étude ne permettent pas d'obtenir suffisamment de données spécifiques aux produits et, par conséquent, de tirer de conclusions sur le risque de développement d'inhibiteurs pour des produits individuels. En particulier, seuls 13 patients (10 % du bras FVIII) ont reçu un produit de facteur rFVIII de troisième génération. Cependant, malgré l'absence de preuves solides permettant de corroborer l'existence de risques différentiels au sein des produits de facteur rFVIII, cette possibilité ne peut être écartée puisqu'il s'agit d'une catégorie hétérogène de produits et que la composition et les formulations de ces derniers diffèrent. Par conséquent, un doute important subsiste quant à l'extrapolation des conclusions de l'étude SIPPET à l'ensemble de la catégorie de facteur rFVIII, notamment pour les produits de facteur rFVIII les plus récemment autorisés, lesquels n'ont pas été examinés dans le cadre de l'essai SIPPET.
- L'étude SIPPET présente des limitations méthodologiques et un doute subsiste notamment quant à son processus de randomisation (taille du bloc: 2), lequel a pu introduire un biais de sélection dans l'étude.
- Des écarts par rapport au protocole et au plan d'analyse statistique définitifs de l'étude ont également été observés. Parmi les préoccupations statistiques, on retrouve le fait

qu'aucune analyse principale prédéfinie n'a été publiée et que l'étude a été interrompue prématurément à la suite de la publication de l'étude RODIN indiquant que Kogenate FS pourrait être associé à un risque accru de développement d'inhibiteurs. Bien que cela était inévitable, l'interruption prématurée d'une étude ouverte soulève la possibilité d'un biais introduit par l'investigateur et de l'augmentation de la probabilité de détecter un effet non présent.

- Les schémas thérapeutiques dans l'Union européenne sont différents de ceux de l'étude SIPPET. La pertinence pour la pratique clinique au sein de l'UE (et donc pour les produits faisant l'objet de la présente procédure) est donc remise en question. Il n'est pas certain que les conclusions de l'étude SIPPET puissent être extrapolées au risque de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités dans la pratique clinique actuelle au sein de l'UE étant donné que les modalités et l'intensité du traitement ont été désignées comme des facteurs de risque de développement d'inhibiteurs au cours d'études antérieures. Il est important de noter que les résumés des caractéristiques des produits de l'UE n'incluent pas la prophylaxie modifiée (telle que définie dans le cadre de l'étude SIPPET) comme une posologie autorisée, et l'impact du déséquilibre apparent dans d'autres combinaisons non spécifiées de modalités de traitement sur les conclusions de l'étude SIPPET n'est pas clair. Par conséquent, il n'est pas encore certain que le même risque différentiel de développement d'inhibiteurs observé dans le cadre de l'étude SIPPET serait visible dans des populations de patients recevant des soins de routine dans des pays où les modalités de traitement diffèrent de celles de l'étude (par exemple, en matière de prophylaxie principale). Les clarifications apportées par les auteurs de l'étude SIPPET ne balaient pas pleinement cette incertitude.

Après examen des résultats de l'étude SIPPET susmentionnés, de la littérature publiée, de toutes les informations soumises par les TAMM et de l'opinion émise par les experts à l'occasion de la réunion du groupe *ad hoc*, le PRAC a conclu ce qui suit:

- le développement d'inhibiteurs est un risque identifié des produits de facteur pdFVIII et de facteur rFVIII; bien que les études cliniques réalisées pour certains produits individuels aient identifié un nombre restreint de cas de développement d'inhibiteurs, ces dernières sont principalement des études de petite taille qui sont soumises à des restrictions méthodologiques ou des études qui n'ont pas été conçues de manière appropriée pour permettre une évaluation du risque;
- les produits de facteur FVIII sont hétérogènes et la plausibilité de l'existence de différents taux de développement d'inhibiteurs d'un produit individuel à un autre ne peut être écartée;
- des études individuelles ont identifié un large éventail de taux de développement d'inhibiteurs d'un produit à l'autre, mais la comparabilité directe des résultats de ces études est discutable étant donnée la diversité des méthodes et des populations de patient utilisées à différents moments;
- l'étude SIPPET n'a pas été conçue pour évaluer le risque de développement d'inhibiteurs de produits individuels et ne s'étendait qu'à un nombre restreint de produits de facteur FVIII; étant donnée l'hétérogénéité d'un produit à l'autre, un doute majeur subsiste quant à la possibilité d'extrapoler aux produits individuels les conclusions des études n'ayant évalué qu'une seule catégorie d'effets, notamment en ce qui concerne les produits (y compris les produits autorisés plus récemment) qui n'ont pas été examinés dans le cadre de ces études.
- Enfin, le PRAC a constaté que la plupart des études réalisées jusqu'à présent et visant à évaluer le risque différentiel de développement d'inhibiteurs entre les différentes catégories

de produits de facteur FVIII présentait de nombreuses limitations méthodologiques potentielles et, à partir des données disponibles, a estimé qu'aucune preuve claire et manifeste ne venait étayer l'existence de différences dans le risque relatif aux différentes catégories de produits de facteur FVIII. Plus spécifiquement, les conclusions de l'étude SIPPET, ainsi que celles issues des essais cliniques individuels et des études observationnelles comprises dans les réponses du TAMM, ne suffisent pas à affirmer qu'il existe des différences statistiquement significatives et cliniquement pertinentes s'agissant du risque de développement d'inhibiteurs entre la catégorie des produits de facteur rFVIII et celle des produits de facteur pdFVIII.

Eu égard à ce qui précède, le PRAC a recommandé que les modifications suivantes soient apportées aux rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du résumé des caractéristiques du produit, ainsi qu'aux rubriques 2 et 4 de la notice des produits de facteur FVIII indiqués dans le traitement et la prophylaxie des saignements chez des patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII):

- Une mise en garde concernant l'importance clinique du suivi des patients pour surveiller le développement potentiel d'inhibiteurs du facteur FVIII (notamment, une mise en garde sur les conséquences cliniques d'inhibiteurs à titre faible par rapport aux inhibiteurs à titre élevé) doit être ajoutée à la rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit.
- En ce qui concerne les rubriques 4.8 et 5.1 du résumé des caractéristiques du produit, le PRAC a constaté que plusieurs produits de facteur FVIII renvoient actuellement à des résultats d'études qui ne permettent pas de tirer de conclusions définitives sur le risque de développement d'inhibiteurs présenté par des produits individuels. Étant donné que les données disponibles suggèrent que tous les produits de facteur FVIII humain présentent un risque de développement d'inhibiteurs, ces déclarations doivent être supprimées. Les données disponibles soutiennent le postulat selon lequel le développement d'inhibiteurs est «très fréquent» pour les patients non préalablement traités et «peu fréquent» pour les patients préalablement traités. Par conséquent, le PRAC recommande que les résumés des caractéristiques des produits soient alignés sur ces fréquences, à moins que des données spécifiques au produit concerné ne justifient d'ignorer cette recommandation. Concernant les produits pour lesquels la rubrique 4.2 comprend la déclaration suivante relative aux patients non préalablement traités: «<Patients non préalablement traités. La sécurité et l'efficacité de [nom de fantaisie] chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. >», la mention de fréquence susmentionnée pour les patients non préalablement traités ne devrait pas être ajoutée. En ce qui concerne la rubrique 5.1, tout renvoi à des études portant sur le développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités et chez les patients préalablement traités devrait être supprimé à moins que les études en question aient été réalisées conformément à un plan d'investigation pédiatrique ou qu'elles fournissent des preuves solides du fait que le développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités est inférieur à « très fréquent » ou que ce même développement n'est pas « peu fréquent » chez les patients préalablement traités (voir les annexes du rapport d'évaluation du PRAC).

Suite à l'évaluation de l'ensemble des réponses soumises par le TAMM de susoctocog alfa (Obizur), le PRAC estime que l'issue de la présente procédure de saisine réalisée en application de l'article 31 ne s'applique pas au produit susmentionné étant données son indication (hémophilie A acquise due à des anticorps inhibiteurs du facteur FVIII endogène) et la population ciblée différente.

Rapport bénéfice/risque

À partir des informations découlant de l'étude SIPPET, des données issues des essais cliniques et des études observationnelles individuelles incluses dans les réponses des TAMM, et de l'opinion émise par les experts lors de la réunion du groupe *ad hoc*, le PRAC a conclu que les données

actuelles ne fournissent effectivement pas de preuves claires et manifestes de l'existence de différences statistiquement et cliniquement significatives entre le risque de développement d'inhibiteurs des produits de facteur rFVIII et des produits de facteur pdFVIII. Aucune conclusion ne peut être tirée quant au rôle que joue le facteur FVW dans la protection contre le développement d'inhibiteurs.

Étant donné qu'il s'agit de produits hétérogènes, cela n'empêche pas que des produits individuels soient associés à un risque accru de développement d'inhibiteurs dans le cadre d'études réalisées actuellement ou à l'avenir auprès de patients non préalablement traités.

Des études individuelles ont identifié un large éventail de fréquences de développement d'inhibiteurs d'un produit à l'autre chez les patients non préalablement traités et l'étude SIPPET n'a pas été conçue pour établir une différence entre les produits individuels de chaque catégorie. Étant données les différentes méthodes utilisées, les populations de patients étudiées au fil du temps et les conclusions qui divergent d'une étude à l'autre, le PRAC a conclu que l'ensemble des données disponibles ne corroborent pas une conclusion selon laquelle les médicaments de facteur VIII recombinant, en tant que catégorie, présentent un risque accru de développement d'inhibiteurs par rapport à la catégorie de produit d'origine plasmatique.

Par ailleurs, le PRAC a constaté que plusieurs produits de facteur FVIII renvoient actuellement dans leurs informations sur le produit à des données issues d'études qui ne permettent pas de titrer de conclusions définitives sur le risque de développement d'inhibiteurs pour les produits individuels. Comme les données disponibles indiquent que tous les produits de facteur FVIII humain présentent un risque de développement d'inhibiteurs, « très fréquent » pour les patients non préalablement traités et « peu fréquent » pour les patients préalablement traités, le PRAC recommande que les résumés des caractéristiques des produits soient alignés sur les fréquences susmentionnées, à moins que des données spécifiques au produit concerné ne justifient d'ignorer cette recommandation.

Eu égard à ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits de facteur VIII indiqués dans le traitement et la prophylaxie des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) reste favorable, sous réserve de l'application des modifications convenues des informations sur le produit (rubrique 4.4, 4.8 et 5.1 du résumé des caractéristiques du produit).

Procédure de réexamen

Suite à l'adoption de la recommandation du PRAC au cours de la réunion du PRAC de mai 2017, le TAMM LFB Biomédicaments a exprimé son désaccord avec la recommandation initiale du PRAC.

Compte tenu des motifs détaillés fournis par le TAMM, le PRAC a évalué les données disponibles une nouvelle fois dans le cadre du réexamen.

Discussion du PRAC sur les motifs de réexamen

L'étude SIPPET n'a pas été conçue pour évaluer le risque de développement d'inhibiteurs de produits individuels et ne s'étendait qu'à un nombre restreint de produits de facteur FVIII; étant donnée l'hétérogénéité d'un produit à l'autre, un doute majeur subsiste quant à la possibilité d'extrapoler aux produits individuels les conclusions des études n'ayant évalué qu'une seule catégorie d'effets, notamment en ce qui concerne les produits (y compris les produits autorisés plus récemment) qui n'ont pas été examinés dans le cadre de ces études. Les conclusions de l'étude SIPPET, ainsi que celles des études cliniques et des études observationnelles individuelles, ne suffisent pas à affirmer qu'il existe des différences statistiquement significatives et cliniquement pertinentes s'agissant du risque de développement d'inhibiteurs entre la catégorie des produits de facteur rFVIII et celle des produits de facteur pdFVIII.

Globalement, le PRAC maintient ses conclusions selon lesquelles les informations normalisées sur la fréquence relative aux produits de facteur FVIII chez les patients non préalablement traités et chez les patients préalablement traités devraient être reprises à la rubrique 4.8 du résumé des caractéristiques du produit, à moins qu'une autre plage de fréquence pour un médicament spécifique ne soit démontrée par des études cliniques solides dont les résultats devront être résumés dans la rubrique 5.1.

Consultation d'experts

Le PRAC a consulté la réunion d'un groupe d'experts ad hoc sur certains des aspects qui faisaient partie des motifs détaillés soumis par LFB Biomedicaments.

Globalement, le groupe d'experts a soutenu les conclusions initiales du PRAC et a estimé que les informations sur le produit proposées fournissent un niveau adéquat d'information permettant d'informer correctement les médecins et les patients du risque de développement d'inhibiteurs. Aucune communication supplémentaire portant sur les facteurs de risque de développement d'inhibiteurs autres que les informations sur le produit ni aucune mesure supplémentaire de minimisation du risque n'ont été recommandées.

Le groupe a également estimé que des données spécifiques sur la fréquence du développement d'inhibiteurs pour chaque produit ne devraient pas être incluses dans le résumé des caractéristiques du produit étant donné que les études disponibles n'ont pas la puissance nécessaire pour permettre de tirer des conclusions précises sur la fréquence absolue pour chaque produit ou sur la fréquence relative du développement d'inhibiteurs d'un produit à l'autre.

Les experts ont insisté sur le fait que la coopération entre les chercheurs, les fabricants et les organismes réglementaires devrait être encouragée afin de collecter des données harmonisées au moyen de registres.

Conclusions du PRAC

Pour conclure, à la suite de l'évaluation initiale et de la procédure de réexamen, le PRAC maintient ses conclusions selon lesquelles le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant le facteur VIII de coagulation humain recombinant ou d'origine plasmatique reste favorable, sous réserve de la modification des informations sur le produit (rubrique 4.4, 4.8 et 5.1 du résumé des caractéristiques du produit).

Le PRAC a adopté une recommandation le 1^{er} septembre 2017, qui a donc été considérée par le CHMP, en accord avec l'article 107 duodecies de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Considérant que:

- Le PRAC a examiné la procédure relevant de l'article 31 de la directive 2001/83/CE à partir de données de pharmacovigilance relatives aux médicaments de facteur VIII de coagulation recombinant ou d'origine plasmatique (voir les annexes I et A).
- Le PRAC a examiné l'ensemble des données soumises relatives au risque de développement d'inhibiteurs pour les catégories de produits de facteur FVIII d'origine plasmatique et de facteur FVIII recombinant, chez les patients non préalablement traités (PUP). Ces données comprenaient la littérature publiée (étude SIPPET⁶), des données issues d'essais cliniques individuels et de plusieurs études observationnelles soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché, y compris des données issues d'études multicentriques de grande ampleur réalisées par cohortes, des données soumises par les autorités

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

nationales compétentes des États membres de l'UE ainsi que des réponses apportées par les auteurs de l'étude SIPPET. Le PRAC a également examiné des motifs soumis par LFB Biomedicaments servant de fondement à leur demande de réexamen de la recommandation du PRAC et les opinions émises lors de deux réunions d'experts tenues le 22 février et le 3 août 2017.

- Le PRAC a constaté que l'étude SIPPET n'a pas été conçue pour évaluer le risque de développement d'inhibiteurs de produits individuels et ne s'étendait qu'à un nombre total restreint de produits de facteur FVIII. Étant donnée l'hétérogénéité d'un produit à l'autre, un doute majeur subsiste quant à la possibilité d'extrapoler aux produits individuels les conclusions des études n'ayant évalué qu'une seule catégorie d'effets, notamment en ce qui concerne les produits qui n'ont pas été examinés dans le cadre de ces études.
- Le PRAC a également estimé que les études réalisées jusqu'à ce jour sont soumises à de nombreuses limitations méthodologiques et que, dans l'ensemble, les données disponibles ne sont pas suffisamment claires et manifestes pour permettre d'affirmer l'existence de différences dans les risques relatifs d'une catégorie de produit de facteur FVIII à l'autre. Plus spécifiquement, les conclusions de l'étude SIPPET, ainsi que celles des études cliniques et des études observationnelles individuelles reprises dans les réponses des TAMM, ne suffisent pas à affirmer qu'il existe des différences statistiquement significatives et cliniquement pertinentes s'agissant du risque de développement d'inhibiteurs entre la catégorie des produits de facteur rFVIII et celle des produits de facteur pdFVIII. Étant donné qu'il s'agit de produits hétérogènes, cela n'empêche pas que des produits individuels soient associés à un risque accru de développement d'inhibiteurs dans le cadre d'études réalisées actuellement ou à l'avenir auprès de patients non préalablement traités.
- Le PRAC a constaté que l'efficacité et la sécurité des produits de facteur VIII indiqués dans le traitement et la prophylaxie des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A ont été établies. À partir des données disponibles, le PRAC a estimé qu'il était nécessaire de modifier le résumé des caractéristiques du produit pour les produits de facteur FVIII: une mise en garde sur l'importance clinique du suivi des patients afin de surveiller le développement éventuel d'inhibiteurs du facteur FVIII devrait être ajoutée à la rubrique 4.4. En ce qui concerne les rubriques 4.8 et 5.1, le PRAC a constaté que plusieurs produits de facteur FVIII renvoient actuellement à des résultats d'études qui ne permettent pas de tirer de conclusions définitives sur le risque de développement d'inhibiteurs présenté par des produits individuels. Les résultats d'études cliniques qui ne sont pas suffisamment solides (c'est-à-dire, qui souffrent de limitations méthodologiques) ne devraient pas être repris dans les informations sur le produit des produits de facteur FVIII. Le PRAC a recommandé que les informations sur le produit soient modifiées en conséquence. Par ailleurs, comme les données disponibles suggèrent que tous les produits de facteur FVIII humain présentent un risque de développement d'inhibiteurs, « très fréquent » pour les patients non préalablement traités et « peu fréquent » pour les patients préalablement traités, le PRAC a recommandé que les informations sur le produit relatives à ces produits soient alignées sur les fréquences susmentionnées, à moins que des données spécifiques au produit concerné ne justifient d'ignorer cette recommandation.

Par conséquent, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments de facteur VIII de coagulation humain recombinant ou d'origine plasmatique demeure favorable et a recommandé des modifications de la formulation des autorisations de mise sur le marché.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.