

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KOGENATE BAYER 500 IU Powder and solvent for solution for injection.
КОДЖИНЕЙТ БАЙЕР 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Recombinant Coagulation Factor VIII 500 IU/vial

INN: октоког алфа (*octocog alfa*)

Рекомбинантният коагулационен фактор VIII е произведен от получена чрез генно инженерство клетъчна линия от бъбрек на новороден хамстер, съдържаща генът на човешкия фактор VIII.

Разтворител: water for injections.

Продуктът, разтворен с приложената 2,5 ml вода за инжекции съдържа приблизително 200 IU octocog alfa/ml.

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

Специфичната активност е приблизително 4000 IU/mg протеин.

За помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прахът се предлага във флакон като сух бял до бледо-жълт прах.

Разтворителят е вода за инжекции, предлага се в предварително напълнена спринцовка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

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

Този продукт не съдържа фактора на фон Вилебранд и следователно не е показан за лечение на болестта на фон Вилебранд.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под контрол на лекар, специалист хематолог с опит при лечение на хемофилия.

Дозировка

Приложеният брой международни единици фактор VIII се изразява в международни единици (IU), които са сравнени със съвременен стандарт за продукти на фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата е изразена или в проценти (по отношение на нормалната човешка плазма) или в международни единици (по отношение на Международен стандарт за фактор VIII в плазма). Една международна единица (IU) активност на фактор VIII е еквивалентна на количеството на фактор VIII в един милилитър нормална човешка плазма. Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се основава на емпиричната находка, че 1 международна единица (IU) фактор VIII/kg телесно тегло повишава активността на фактор VIII с 1,5% до 2,5% от нормалната активност. Необходимата дозировка се определя като се използват следните формули:

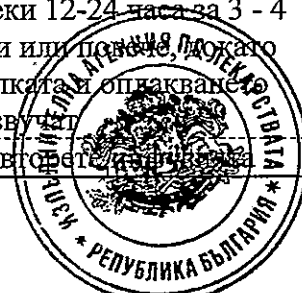
I. Необходима доза (IU) = телесно тегло (kg) x желано повишаване на FVIII (% от нормата) x 0,5

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

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

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

Вид на кръвоизлива/ Вид хирургическа интервенция	Необходимо ниво на фактор VIII (%) (IU/dl)	Честота на приложение (часове)/ Продължителност на лечението (дни)
Кръвоизлив Ранна хемартроза, мускулен кръвоизлив или кръвоизлив в устната кухина	20 - 40	Повторете всеки 12 до 24 часа. Най-малко един ден, докато кръвоизливът се овладее според болката или се постигне оздравяване
По-голяма хемартроза, мускулен кръвоизлив или хематом	30-60	Повторете инфузията всеки 12-24 часа за 3 - 4 дни или повече, докато болката е опазвана отзвучава
Животозастрашаващи		Повторете инфузията



кръвоизливи като интракраниален кръвоизлив, кръвоизлив в гръдния кош, тежък коремен кръвоизлив	60 - 100	всеки 8 до 24 часа, докато заплахата не отзвучи
Хирургични интервенции <i>Малки</i> Включително екстракция на зъби	30-60	Всеки 24 часа, най-малко един ден, докато не се постигне оздравяване
<i>Големи</i>	80-100 (пред- и постоперативно)	Повторете инфузията всеки 8-24 часа до адекватно заздравяване на раната, след което допълнително лечение за най-малко 7 дни да се поддържа активност на фактор VIII от 30% до 60%

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

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

За продължителна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка форма на хемофилия А трябва да се прилагат дози от 20 IU до 60 IU KOGENATE Bayer/kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни. В някои случаи, специално при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали или по-високи дози. Данните са получени при 61 деца под 6-годишна възраст.

Пациенти с инхибитори

Пациентите трябва да се монитират за образуване на инхибитори срещу фактор VIII. Ако очакваните нива на активност на фактор VIII не са постигнати, или ако кръвоизливът не се овладява с подходяща доза, трябва да се извърши изследване, за да се определи наличието на инхибитор към фактор VIII. При установяване на инхибитор с нива по-ниски от 10 Bethesda Units (BU)/ml, приложението на допълнително количество рекомбинантен фактор VIII може да неутрализира инхибитора и осигури по нататъшно клинично ефективно лечение с KOGENATE Bayer. При наличие на инхибитор необходимите дози варират и трябва да се коригират според клиничния отговор и мониторирането на активността



на фактор VIII. При пациенти с висок титър на инхибитора над 10 BU или с добър анамнестичен отговор трябва да се има предвид приложението на (активиран) протромбин комплекс концентрат (PCC) или препарати на рекомбинантния активиран фактор VII (rFVIIa). Това лечение трябва да бъде назначено от лекари с опит при лечение на пациенти с хемофилия.

Начин на приложение

Препаратът се разтваря, както е описано в точка 6.6.

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

4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към лекарственото вещество, към миши протеин или протеин от хамстер или към помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да са уведомени за възможна поява на стягане в гърдите, световъртеж, лека хипотензия и гадене по време на инфузията, които могат да представляват ранно предупреждение за реакции на свръхчувствителност и анафилактични реакции. Трябва да започне подходящо симптоматично лечение и лечение на свръхчувствителните реакции. Ако се появят алергични или анафилактични реакции, инжектирането/инфузията трябва да се спре веднага. В случай на шок трябва да се спазват съвременните препоръки за лечение на шок.

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) към фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори са IgG имуноглобулини, директно насочени срещу фактор VIII прокоагулантната активност, които се определени количествено в модифицирани Бетезда единици (Bethesda units, BU) за милилитър плазма. Рискът от образуване на инхибитори е свързан с продължителността на лечение с коагулационен фактор VIII, този риск е най-голям в първите 20 дни на приложение. Рядко инхибиторите могат да се образуват след първите 100 дни на приложение. Пациентите, лекувани с рекомбинантен коагулационен фактор VIII трябва да бъдат внимателно мониторираны за образуване на инхибитори със съответно клинично наблюдение и лабораторни изследвания. Вижте също точка 4.8 за нежелани реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Не са известни взаимодействия на KOGENATE Bayer с други лекарства.

4.6 Бременност и кърмене

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



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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В редки случаи след приложението на KOGENATE Bayer са били наблюдавани леки до умерени нежелани реакции. Те включват обрив/сърбеж, местни реакции на инжекционното място (напр. зачервяване, преходна еритема), реакции на свръхчувствителност (напр. световъртеж, гадене, болка в гърдите/гадене, леко понижено кръвно налягане), необичаен вкус в устата и повишаване на температурата. При това възможността за анафилактичен шок не може напълно да се изключи.

Образуването на неутрализиращи антитела срещу фактор VIII (инхибитори) е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. В проучвания на препаратите с рекомбинантен фактор VIII е наблюдавано образуване на инхибитори предимно при предварително нелекувани хемофилици. Пациентите трябва внимателно да се мониторират за образуване на инхибитори чрез подходящо клинично наблюдение и лабораторни изследвания.

В клинични проучвания 9 от 60 (15%) предварително нелекувани и минимално лекувани пациенти с KOGENATE Bayer са образували инхибитори: общо 6 от 60 (10%) с титър над 10 BU и 3 от 60 (5%) с титър под 10 BU. Средната продължителност на приложение на фактор VIII след откриване на инхибитор в пациентите е била 9 дни (средно 3-18 дни).

По време на тези проучвания, пациентите не са образували клинично значими титри на антитела срещу миши протеин и протеин от хамстер, които присъстват в препарата. Възможността от алергични реакции към съставките на продукта, например следи от миши протеин и протеин от хамстер, е налице при някои предразположени пациенти (вижте точка 4,3 и т. 4,4).

4.9 Предозиране

Не са известни симптомите на предозиране с рекомбинантен коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Коагулационен фактор VIII, ATC code B02B D02.

Комплексът фактор VIII/фактор на фон Вилебранд (vWF) състои от две молекули (фактор VIII и vWF) с различни физиологични функции. Когато се



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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

След приложение на KOGENATE Bayer, пиковата активност на фактор VIII се понижава чрез двуфазово експоненциално разграждане с елиминационен полуживот около 15 часа. Тази стойност е близка до тази на получения от плазма фактор VIII, който има елиминационен полуживот от приблизително 13 часа. Допълнителни фармакокинетични параметри при KOGENATE Bayer са: средно време на престой (mean residence time MRT 0-48) около 22 часа и клирънс около 160 ml/h.

5.3 Предклинични /клинични данни за безопасност

Дори дози няколко пъти по-високи от препоръчаната клинична доза (съобразена с телесното тегло) не са причинили остри и/или подостри токсични ефекти при KOGENATE Bayer при лабораторни животни (мишка, плъх, заек и куче).

Не са извършени специфични проучвания с повторно приложение за проучване върху репродуктивната токсичност, хронична токсичност и канцерогенност с otcocog alfa, поради имунния отговор към хетероложни протеини при всички бозайници.

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



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

прах

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

разтворител

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители.

Само предоставените набори (флакон с устройство Bio-Set, предварително напълнена спринцовка, съдържаща разтворител и набор за венепункция) трябва да се използват за разтваряне и инжектиране, тъй като може да има неуспех при лечението, вследствие на адсорбцията на човешкия коагулационен фактор VIII към вътрешната повърхност на някои инфузионни системи.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

Физичната и химична стабилност по време на употреба е доказана за 4 часа при 25 °С.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разтваряне не изключва риск от микробно контаминиране, продуктът трябва да се използва веднага.

Ако не се използва веднага, отговорност за продължителността на съхранение и условията на съхранение носи потребителят.

6.4 Специални условия на съхранение

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

Продуктът, когато се съхранява в неговата вторична опаковка може да се съхранява при стайна температура (до 25 °С) за ограничен период от време до 3 месеца. В този случай срокът на годност се изчерпва в края на този 3-месечен период; новият срок на годност трябва да бъде отбелязан върху вторичната опаковка.

Да не се съхранява в хладилник след разтваряне. Само за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество трябва да се унищожи.

6.5 Данни за опаковката



Всяка опаковка KOGENATE Bayer съдържа:

- един флакон плюс Bio-Set устройство, съдържащо лиофилизиран прах (10 ml безцветен стъклен флакон I хидролитичен тип със сива бромобутилова запушалка без латекс и трансферно устройство със защитна капачка [Bio-Set])
- една предварително напълнена спринцовка с 2,5 ml разтворител (стъклен цилиндър II-ри хидролитичен тип със сиви бромобутилови каучукови запушалки, не-съдържащи латекс)
- бутало за спринцовка
- един набор за венепункция
- два стерилни алкохолни тампона за еднократна употреба.
- два сухи тампона
- две лепенки лейкопласт.

6.6 Указания за употреба

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

KOGENATE Bayer лиофилизираният прах трябва да се разтвори с предоставения разтворител (2,5 ml вода за инжекции) в предварително напълнена спринцовка и интегрираното трансферно устройство (Bio-Set). Флаконът внимателно се върти, докато прахът се разтвори напълно. Да не се използва KOGENATE Bayer, ако забележите видими частици или мътнина.

След разтваряне, разтворът се изтегля обратно в спринцовката.

Да се използва предоставеният набор за венепункция и интравенозно инжектиране.

Всеки неизползван продукт или остатък трябва да бъде обработен в съответствие с местните препоръки.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen,
Germany

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/143/005

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

23.02.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ноември 2006

