

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

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

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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

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

Prášok: suchý biely až slabo žltý prášok alebo hmota.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu, číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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

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

Individualizovaná liečba

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

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

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

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

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

Tabuľka 1: Návod na dávkovanie pri krvácaní a chirurgických zákrokoch

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

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

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

Kontinuálna infúzia

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

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

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

Profylaxia

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

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

Pacienti s inhibítormi

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

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

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

Kontinuálna infúzia

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

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

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

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

V prípade šoku sa musí okamžite vykonať štandardná protišoková liečba.

Inhibítory

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

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

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

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

Kontinuálna infúzia

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

Obsah sodíka

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

Kardiovaskulárne udalosti

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

Komplikácie súvisiace s katétrom

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

Zaznamenávanie údajov

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

Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre dospelých aj deti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli hlásené žiadne interakcie KOGENATE Bayer s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Reprodukčné štúdie na zvieratách sa s KOGENATE Bayer neuskutočnili.

Gravidita a laktácia

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

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

Tabuľka 3: Frekvencia nežiaducich liekových reakcií

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

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

Pediatrická populácia

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

4.9 Predávkovanie

Nehlásili sa žiadne prípady predávkovania rekombinantným koagulačným faktorom VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Kontinuálna infúzia

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

Precitlivosť

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

Vyvolanie imunitnej znášanlivosti (ITI)

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia a eliminácia

Po podaní KOGENATE Bayer klesala najvyššia aktivita faktora VIII s dvojfázovým exponenciálnym poklesom s priemerným terminálnym polčasom približne 15 hodín. Je podobná s faktorom VIII získaným z plazmy, ktorý má priemerný terminálny polčas približne 13 hodín. Ďalšími farmakokinetickými parametrami pre injekciu KOGENATE Bayer vo forme bolusu sú: stredný čas predĺženia [MRT (0 - 48)], ktorý je približne 22 hodín a klírens, ktorý je asi 160 ml/hod. Priemerný bazálny klírens u 14 dospelých pacientov, ktorí podstúpili veľké chirurgické výkony s kontinuálnou infúziou je 188 ml/h, čo zodpovedá 3,0 ml/h/kg (rozsah 1,6 - 4,6 ml/h/kg).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Glycín
Chlorid sodný
Chlorid vápenatý
Histidín
Polysorbát 80
Sacharóza

Rozpúšťadlo

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

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

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

Po rekonštitúcii neuchovávajte v chladničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

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

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3

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

Každé balenie KOGENATE Bayer obsahuje:

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Rekonštituovaný liek je číry a bezfarebný roztok.

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

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

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

Len na jednorazové použitie.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04. august 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. august 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2017

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