KOGENATE Bayer 250 I.E.-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Lösungsmittel: Fertigspritze)

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

2.1 Allgemeine Beschreibung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).
Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml KOGENATE Bayer für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 100 I.E. (250 I.E./2,5 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa).
Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der Faktor VIII-Einstufen-Gerinnungstest gegen den FDA Mega-Standard verwendet, der gegen den WHO-Standard in Internationalen Einheiten (I.E.) kalibriert wurde.
Die spezifische Aktivität von KOGENATE Bayer beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Pulver: trockenes, weißes bis leicht gelbliches Pulver oder Kuchen.
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare, farblose Lösung.
Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).
Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.
Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie A vertraut ist.

Dosierung

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, abgeleitet vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zum normalen menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum Internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben. Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII entspricht der Faktor VIII-Aktivität in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

Blutungsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

I. Benötigte I.E. = Körpergewicht (in kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) x 0,5

II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (% d. Norm) =

$$\frac{2 \text{ x verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$$

Die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem individuellen Bedarf des Patienten (abhängig von Gewicht, Schweregrad der Gerinnungsstörung, Ort und Ausmaß der Blutung, Vorhandensein von Hemmkörpern und gewünschtem Faktor VIII-Plasmaspiegel).
Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für minimale Faktor VIII-Blutspiegel. Bei den aufgeführten Blutungsereignissen sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in% der Norm) fallen.

Schwere der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	***Benötigter Faktor VIII-Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)***	***Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Behandlungsdauer (Tage)***
Blutungen		
Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich	20 - 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die (durch

		Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 - 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Hämorrhagien (wie Gehirnblutungen, Blutungen im Rachenbereich, schwere Blutungen im Bauchbereich)	60 - 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
Größere Eingriffe	80 - 100 (prä- und postoperativ)	a) Bolusinjektion Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrecht erhalten. b) Kontinuierliche Infusion Präoperative Erhöhung der Faktor VIII-Aktivität durch initiale Bolusinjektion und direkt anschließender kontinuierlicher Infusion (in I.E./kg/h). Dann Anpassung entsprechend der täglichen Clearance des Patienten und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels für mindestens 7 Tage.

Die Dosis und die Häufigkeit der Gabe sollte im Einzelfall entsprechend der klinischen Wirksamkeit festgesetzt werden. Unter bestimmten Umständen können höhere Dosierungen als berechnet notwendig sein, insbesondere bei der Initialdosis.
Während des Behandlungsverlaufs wird, zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen, eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch Bestimmung des Blutgerinnungsstatus (Faktor VIII-Aktivität) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertzeiten und Wiederfindungsraten aufweisen.

Kontinuierliche Infusion

Die Clearance, die für die Berechnung der initialen Infusionsrate benötigt wird, kann entweder durch die präoperative Bestimmung des individuellen FVIII-Abfalls oder durch Verwendung eines Durchschnittwertes (3,0 – 3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden. Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) x gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml)
Die klinische und die in vitro Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambulante Pumpen mit PVC Behältnis gezeigt werden. KOGENATE Bayer enthält als Hilfsstoff geringe Mengen Polysorbat 80, von dem bekannt ist, dass es das Herauslösen von DEHP aus PVC Materialien fördert. Dies sollte bei der Anwendung der kontinuierlichen Infusion berücksichtigt werden.

Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. KOGENATE Bayer pro kg Körpergewicht im Abstand von 2 bis 3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KOGENATE Bayer bei Kindern aller Altersstufen sind erwiesen. Es liegen Daten aus klinischen Studien von 61 Kindern unter 6 Jahren und aus nicht interventionellen Studien von Kindern aller Altersstufen vor.

Patienten mit Faktor VIII-Hemmkörpern

Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Aktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemes-

senen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörpertest durchgeführt werden. Beträgt der Hemmkörpertiter weniger als 10 Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml, kann die Gabe von zusätzlichem rekombinanten Faktor VIII die Hemmkörper neutralisieren und die Fortsetzung einer klinisch effektiven Therapie mit KOGENATE Bayer ermöglichen. Die notwendige Dosis ist jedoch bei Vorhandensein von Hemmkörpern variabel und muss entsprechend der klinischen Wirksamkeit und den Ergebnissen der Faktor VIII-Aktivitätsbestimmung im Plasma angepasst werden. Bei Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 10 B.E. oder einem großen Faktor VIII-Bedarf in der Anamnese muss die Gabe von (aktiviertem) Prothrombin-Komplex-Konzentrat (PPSB) oder von rekombinantem aktivierten Faktor VII (rFVIIa) erwogen werden. Diese Therapien sollten nur von Ärzten durchgeführt werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie verfügen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

KOGENATE Bayer sollte über einen Zeitraum von einigen Minuten intravenös injiziert werden. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Injektionsrate: 2 ml/Minute).

Kontinuierliche Infusion

KOGENATE Bayer kann mittels kontinuierlicher Infusion angewendet werden. Die Infusionsrate sollte anhand der Clearance und des gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegels berechnet werden. Beispiel: Für einen 75 kg schweren Patienten mit einer Clearance von 3 ml/h/kg, beträgt die initiale Infusionsrate 3 I.E./h/kg, um einen Faktor VIII-Plasmaspiegel von 100% zu erreichen. Zur Berechnung der Infusionsrate in ml/Stunde muss die Infusionsrate in I.E./h/kg mit dem Körpergewicht (in kg) / Konzentration der Lösung (in I.E./ml) multipliziert werden.

Beispiel für die Berechnung der Infusionsrate für kontinuierliche Infusion nach initialer Bolusinjektion

	gewünschter Faktor VIII-Plasmaspiegel	***Infusionsrate I.E./h/ kg***	***Infusionsrate für einen 75 kg schweren Patienten ml/h***		
Clearance: 3 ml/ h/kg			***Konzentration der rFVIII Lösung***		
			100 I.E./ml	***200 I.E./ml***	***400 I.E./ml***
	100% (1 I.E./ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 I.E./ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 I.E./ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Höhere Infusionsraten können unter Bedingungen einer erhöhten Clearance bei starken Blutungen oder bei erheblichen Gewebeschäden bei chirurgischen Eingriffen erforderlich sein.

Nach den initialen 24 Stunden kontinuierlicher Infusion sollte die Clearance anhand des gemessenen Faktor VIII-Spiegels täglich erneut berechnet werden. Die Berechnung erfolgt unter Verwendung des aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegels und der Infusionsrate nach folgender Gleichung:

Clearance = Infusionsrate/aktuellen Faktor VIII-Plasmaspiegel.

Während der kontinuierlichen Infusion sollte der Infusionsbeutel alle 24 Stunden gewechselt werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und die Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
– Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von KOGENATE Bayer auftreten. Dieses Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen, sowie andere menschliche Proteine als Faktor VIII (siehe Abschnitt 5.1).

Falls es zu Symptomen einer Überempfindlichkeit kommt, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden.

Die Patienten sollten über die Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Hemmkörper

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Hemmkörpern) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und neben weiteren auch mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Hemmkörper nach mehr als 100 Expositionstagen entwickeln.
Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig in Bezug auf das Auftreten von Hemmkörpern zu überwachen.
Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor-VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Testung auf die Gegenwart von Faktor VIII-Hemmkörpern erfolgen. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln könnte eine Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Management dieser Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor-VIII-Hemmkörpern haben.

Kontinuierliche Infusion

Wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, wurde in einer klinischen Studie über die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde.
Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach der Gabe erhöhte FVIII-Spiegel mit mindestens dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht-hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht und überwacht werden

Katheter assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen gedacht werden.

Dokumentation

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von KOGENATE Bayer an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von KOGENATE Bayer mit anderen Arzneimitteln wurden nicht gemeldet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit KOGENATE Bayer nicht durchgeführt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von KOGENATE Bayer während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. KOGENATE Bayer sollte daher in Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewandt werden.

Fertilität

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

KOGENATE Bayer hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter Behandlung mit rekombinanten Faktor-VIII-Produkten wurden Überempfindlichkeit oder allergi-

sche Reaktionen beobachtet (diese können Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen), die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können. Besonders die Hautreaktionen können häufig auftreten, wohingegen ein Fortschreiten zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schocks) als selten anzusehen ist.
Bei Patienten mit Hämophilie A können sich neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Situation kann sich in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachstehende Tabelle folgt der MedDRA-Systemorgan-Klassifikation (Ebene der SOK und der bevorzugten Bezeichnung).
Die Häufigkeiten wurden entsprechend folgender Konvention beurteilt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	***Häufigkeit***				
	Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten / nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet bei unbehandelten und minimal vorbehandelten Patienten)*		Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit vorbehandelten Patienten und Postmarketing Studien)*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle		Infusionsbedingte fiebrige Reaktion	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut		Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktion, Übelkeit, abnormer Blutdruckwerte, Benommenheit)	
Erkrankungen des Nervensystems				Dysgeusie	

* - siehe Abschnitt unten

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bildung von Hemmkörpern

Über die Bildung von Hemmkörpern wurde bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Patienten (PUP/PTP) berichtet (s. Abschnitt 4.4).
KOGENATE Bayer wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten pädiatrischen Hämophilie-Patienten (MTPs, definiert als Patienten mit ≤ 4 Expositionstagen) mit einer Restaktivität von FVIII:C < 2 I.E./dl eingesetzt. Fünf von 37 (14%) PUPs und 4 von 23 (17%) MTPs entwickelten innerhalb von 20 Expositionstagen neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmern Antikörper. Ein Patient konnte nicht nachbeobachtet werden und ein Patient entwickelte während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie einen niedrigtitrigen Hemmkörperspiegel.

In einer Beobachtungsstudie mit KOGENATE Bayer lag die Inzidenz der Hemmkörperbildung bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A bei 64/183 (37,7%) (beobachtet über bis zu 75 Expositionstage).
In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, definiert als Patienten mit ≥ 100 Expositionstagen), die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.
In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit KOGENATE Bayer durchgeführten Beobachtungsstudien mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2 % der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass sich Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern nicht von denen anderer Patientengruppen unterscheiden, mit Ausnahme der Hemmkörperbildung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher wurde kein Fall einer Überdosierung von Blutgerinnungsfaktor VIII beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02B D02

Wirkmechanismus

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der akti-vierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnselbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Plasmaspiegel. Dies führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine temporäre Korrektur des Faktor VIII-Mangels ermöglicht und die Blutungstendenz korrigiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) ist eine gebräuchliche in vitro Bestimmungsmethode für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Die aPTT ist bei allen Blutern verlängert. Ausmaß und Dauer der aPTT-Normalisie-rung nach Anwendung von KOGENATE Bayer sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

Kontinuierliche Infusion

In einer klinischen Studie mit erwachsenen Hämophilie A Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass KOGENATE Bayer für die Anwendung der kontinuierlichen Infusion bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden kann (prä-, intra-und postoperativ). In dieser Studie wurde, wie auch bei anderen intravenösen Langzeitinfusionen üblich, zur Vermeidung einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle Heparin eingesetzt.

Überempfindlichkeit

Während der Studien hat kein Patient klinisch relevante Antikörpertiter gegen die in Spuren im Präparat vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine gebildet. Es besteht jedoch bei bestimmten prädisponierten Patienten die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Bestandteile dieses Präparates z. B. auf die in Spuren vorhandenen Maus- oder Hamsterproteine (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion bei Patienten mit Hämophilie A erhoben, bei denen es zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen war. Anhand der Daten von 40 Patienten wurde eine retrospektive Auswertung vorgenommen, und 39 Patienten wurden in eine prospektive prüferinitiierte klinische Studie aufgenommen. Die Daten zeigen, dass KOGENATE Bayer zur Induktion einer Immuntoleranz verwendet wurde. Bei Patienten, bei denen eine Immuntoleranz erreicht wurde, konnten die Blutungen mit KOGENATE Bayer wieder verhindert bzw. kontrolliert werden. Die Patienten konnten die prophylaktische Therapie als Erhaltungstherapie weiterführen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Analyse aller aufgezeichneten in vivo Wiederfindungsraten bei zuvor behandelten Patienten zeigte

für KOGENATE Bayer einen durchschnittlichen Anstieg von 2% pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde.

Verteilung und Elimination

Nach Gabe von KOGENATE Bayer nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertzeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertzeit für Faktor VIII aus menschlichem Plasma von annähernd 13 Stunden. Weitere pharmakokinetische Parameter für KOGENATE Bayer bei einer Bolusinjektion sind: Mittlere Verweildauer [MRT (0 – 48)]: ca. 22 Stunden, Clearance: ca. 160 ml/Stunde. Die mittlere präoperative Clearance von 14 erwachsenen Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen lag bei 188 ml/h entsprechend 3,0 ml/h/kg (1,6 – 4,6 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auch das Mehrfache der empfohlenen therapeutischen Dosis (bezogen auf das Körpergewicht) zeigte bei verschiedenen Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) keine akuten oder subakuten toxischen Effekte von KOGENATE Bayer.

Spezifische Untersuchungen mit mehrfacher Gabe von Octocog alfa z.B. zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität wurden wegen der zu erwartenden Immunreaktion auf Fremdproteine bei allen nicht-menschlichen Säugern nicht durchgeführt.

Mit KOGENATE Bayer wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt, da für das Vorgängerprodukt von KOGENATE Bayer in vitro und in vivo kein mutagenes Potential festgestellt werden konnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Glycin, Natriumchlorid, Calciumchlorid, Histidin, Polysorbat 80, Saccharose.

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Es dürfen ausschließlich die mitgelieferten Komponenten (Durchstechflasche, Fertigspritze mit Lösungsmittel, Adapter und Venenpunktionsbesteck) zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinantem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung konnte jedoch während in vitro Studien für 24 Stunden bei einer Temperatur von 30°C in PVC Beuteln für die kontinuierliche Infusion gezeigt werden. Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung während in vitro Studien für 3 Stunden gezeigt werden.

Die gebrauchsfertige Lösung nicht wieder kühl stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 12 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25° C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums. Maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packungseinheit KOGENATE Bayer enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Fertigspritze mit 2,5 ml Lösungsmittel (Typ 1 Klarglaszylinder mit latexfreiem grauem Brombutyl-Stopfen)
- Spritzenstempel
- 1 Adapter für die Durchstechflasche

- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer zum einmaligen Gebrauch
- 2 Trockentupfer
- 2 Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit KOGENATE Bayer geliefert wird.
Die Rekonstitution des KOGENATE Bayer-Pulvers sollte ausschließlich mit der mitgelieferten Fertigspritze mit Lösungsmittel (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem Adapter erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden. Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenteral zu verabreichende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen KOGENATE Bayer nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.
Nach der Rekonstitution wird die Lösung in die Fertigspritze aufgezogen. KOGENATE Bayer ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten zu rekonstituieren und zu verabreichen.
Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung durch Verwendung des mitgelieferten Adapters mit integriertem Filter filtriert werden, um mögliche Partikel zu entfernen.
Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. Zulassungsnummer

EU/1/00/143/007

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. August 2000 / 6. August 2010

10. Stand der Information

Februar 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.