

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

KOGENATE® Bayer 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**2.1 Allgemeine Beschreibung**

Jede Durchstechflasche enthält nominal 3000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa).

Der humane Blutgerinnungsfaktor VIII wird hergestellt durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen, die das menschliche Blutgerinnungsfaktor VIII-Gen enthalten.

2.2 Qualitative and quantitative Zusammensetzung

1 ml KOGENATE Bayer für Injektionszwecke hergestellte gebrauchsfertige Lösung enthält etwa 600 I.E. (3000 I.E./5,0 ml) humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (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.

Die 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.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer 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. 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:

$$\text{I. Benötigte I.E.} = \text{Körpergewicht (in kg)} \times \text{gewünschter Faktor VIII-Anstieg (\% d. Norm)} \times 0,5$$

$$\text{II. Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (\% d. Norm)} = \frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (in kg)}}$$

Blutungsbehandlung

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 unten stehende 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.

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, verschiedene *in vivo* Wiederfindungsraten erreichen und unterschiedliche Halbwertszeiten aufweisen.

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.

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 Durchschnittswertes (3,0–3,5 ml/h/kg) mit entsprechender nachfolgender Anpassung erhalten werden. Infusionsrate (in I.E./kg/h) = Clearance (in ml/h/kg) × gewünschten Faktor VIII-Plasmaspiegel (in I.E./ml).

Die klinische und die *in vitro* Stabilität einer kontinuierlichen Infusion konnte für ambu-

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 Blutungen 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		
<i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktionen	30–60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	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% 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.

lante 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 2–3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

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 angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss ein Hemmkörperstest 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 oder von rekombinanten 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

Zur intravenösen 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		
			Konzentration der rFVIII Lösung 100 I.E./ml	200 I.E./ml	400 I.E./ml
Clearance: 3 ml/h/kg					
	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

Siehe Tabelle oben

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:

$$\text{Clearance} = \text{Infusionsrate} / \text{aktueller Faktor VIII-Plasmaspiegel}$$

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei allen intravenös verabreichten Proteinprodukten können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Den Patienten sollte bewusst gemacht werden, dass das mögliche Auftreten von Brustenge, Benommenheit, leichter Hypotonie und Übelkeit während der Infusion frühe Warnzeichen einer Überempfindlichkeit oder einer anaphylaktischen Reaktion darstellen kann. Eine symptomatische Therapie und eine Behandlung der Überempfindlichkeit sollten in angemessener Form eingeleitet werden. Allergische oder anaphylaktische Reaktionen erfordern einen sofortigen Abbruch der Injektion/Infusion sowie die Benachrichtigung des Arztes durch den Patienten. Beim Auftreten von Schocksymptomen ist eine Schocktherapie entsprechend dem aktuellen medizinischen Standard durchzuführen.

Antikörper (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 modifizierten Bethesda-Einheiten (B.E.) quantifiziert werden. Das Risiko, Hemmkörper zu

entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Blutgerinnungsfaktor 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 rekombinanten Faktor VIII Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet.

Patienten, die mit rekombinanten Faktor VIII behandelt wurden, sollten sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. (Siehe auch Abschnitt 4.8).

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.

Dokumentation

Im Interesse des Patienten soll jede Verabreichung von KOGENATE Bayer mit Namen und Chargenbezeichnung dokumentiert werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von KOGENATE Bayer mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit KOGENATE Bayer nicht durchgeführt.

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.

Daten zur Fertilität liegen nicht vor.



Systemorganklasse	bevorzugte MedDRA-Terminologie		
	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (berichtet aus klinischen Studien mit 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)

* – siehe Abschnitt unten

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

Die am häufigsten berichtete, auftretende Nebenwirkung ist die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (vorwiegend in unbehandelten oder minimal vorbehandelten Patienten).

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen, die mit KOGENATE Bayer berichtet wurden, sind in der oben stehenden Tabelle zusammengefasst. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad dargestellt. Die Häufigkeiten sind definiert als häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Hemmkörpern) ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. In Studien mit rekombinanten Faktor VIII-Präparaten wird die Entwicklung neutralisierender Antikörper vorrangig bei nicht vorbehandelten Hämophilie-Patienten beobachtet (PUPs). Die Patienten sollten sorgfältig klinisch beobachtet und geeigneten Labortests auf Hemmkörperbildung unterzogen werden.

KOGENATE Bayer wurde in klinischen Studien zur Behandlung von Blutungen bei 37 nicht vorbehandelten (PUPs) und 23 minimal vorbehandelten Hämophilie-Patienten (MTPs, Patienten mit 4 oder weniger Expositionstagen) eingesetzt. 5 von 37 (14%) der nicht vorbehandelten (PUPs) und 4 von 23 (17%) der minimal vorbehandelten Hämophilie-Patienten (MTPs) entwickelten neutralisierende Antikörper. Insgesamt entwickelten 9 von 60 (15%) Studienteilnehmer Antikörper, davon entwickelten 6 von 60 (10%) einen Hemmkörpertiter von größer als 10 B.E. und 3 von 60 (5%) einen Hemmkörpertiter von kleiner als 10 B.E. Die Zahl der Expositionstage bis zum Nachweis der Hemmkörper betrug im Median 9 Tage (Bereich: 3–18 Tage).

Die mittlere Anzahl der Expositionstage in den klinischen Studien betrug 114 (Intervall: 4–478). 4 der 5 Hämophilie-Patienten, die am Ende der Studie keine 20 Expositionstage erreicht hatten, erreichten letztendlich mehr als 20 Expositionstage. Ein Patient entwickelte einen niedrigtitrigen Hemmkörper. Der fünfte Patient wechselte sein Behandlungszentrum und konnte nicht verfolgt werden.

In klinischen Studien mit 73 vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP, Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen) die über 4 Jahre durchgeführt wurden, wurde kein de-novo Hemmkörper beobachtet.

In umfangreichen, nach Erhalt der Zulassung mit KOGENATE Bayer durchgeführten Untersuchungen mit mehr als 1000 Patienten wurde folgendes beobachtet: Weniger als 0,2% der vorbehandelten Hämophilie-Patienten (PTP) entwickelten einen de-novo Hemmkörper. Weniger als 11% der Patienten, die zu Studienbeginn weniger als 20 Expositionstage aufwiesen, entwickelten einen de-novo Hemmkörper.

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).

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

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 aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktivier-

tem Faktor X aus Faktor X. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnungsbildung 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.

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-Normalisierung nach Anwendung von KOGENATE Bayer sind ähnlich wie nach Gabe eines aus Plasma isolierten Faktor VIII.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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.

Nach Gabe von KOGENATE Bayer nahm die Faktor VIII-Aktivität biphasisch exponentiell ab mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Diese ist vergleichbar der mittleren terminalen Halbwertszeit 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 Tierespezies (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

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Die gebrauchsfertige Lösung sollte umgehend verwendet werden.

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

Das Produkt kann im Umkarton einen begrenzten Zeitraum von bis zu 3 Monaten bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden (nicht über 25 °C). In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 3-Monatsfrist; das neue Verfallsdatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.

Lagerungsbedingungen des gebrauchsfertigen Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch oder die Anwendung

Jede Packungseinheit KOGENATE Bayer enthält:

- eine Durchstechflasche plus Bio-Set Adapteraufsatz mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit latexfreiem grauem Halogenbutyl-Stopfen und Überleitungsaufsatz mit Schutzkappe [Bio-Set])
- eine Fertigspritze mit 5,0 ml Lösungsmittel (Typ 1 Klarglaszylinder mit latexfreiem grauem Brombutyl-Stopfen)
- Spritzenstempel
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 sterile 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 (5,0 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem integrierten Überleitungsgerät (Bio-Set) erfolgen. Die Rekonstitution sollte gemäß allgemeingültigen Bestimmungen und unter besonderer Beachtung der Asepsis erfolgen. Die Durchstechflasche ist sanft kreisend zu bewegen, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist. Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Sie dürfen KOGENATE Bayer nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach der Rekonstitution wird die Lösung in die Fertigspritze aufgezogen. Benutzen Sie zur intravenösen Injektion das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck.

Für die kontinuierliche Infusion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Jegliche Reste müssen verworfen werden.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Schering Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. August 2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
06. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

August 2010

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Lokaler Ansprechpartner für Deutschland:

Bayer Vital GmbH
D-51368 Leverkusen
Telefon: (02 14) 30-5 13 48
Telefax: (02 14) 30-5 16 03
E-Mail-Adresse:
bayer-vital@bayerhealthcare.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin