

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

KOGENATE Bayer 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### **2.1 Description générale**

Chaque flacon contient nominalement 3000 UI de facteur VIII de coagulation humain (DCI : octocog alfa).

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

### **2.2 Composition qualitative et quantitative**

1 ml de KOGENATE Bayer 3000 UI contient approximativement 600 UI (3000 UI / 5,0 ml) de facteur VIII de coagulation humaine (DCI : octocog alfa) après reconstitution.

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

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

Solvant : eau pour préparations injectables

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre et solvant pour solution injectable.

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

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

Le médicament reconstitué est une solution claire et incolore.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

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

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

### **Posologie**

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

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

#### Traitement à la demande

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

I. Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% de la normale) x 0,5

II. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) =  $\frac{2 \times \text{nb d'UI administrées}}{\text{poids corporel (kg)}}$

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

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

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

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

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

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

#### Perfusion continue

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

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

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

#### Prophylaxie

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

#### Population pédiatrique

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

#### Cas des patients avec inhibiteurs

Les patients doivent être suivis à la recherche du développement d'inhibiteur du facteur VIII.

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

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

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

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

#### **Mode d'administration**

Voie intraveineuse.

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

#### Perfusion continue

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

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

Exemples de calcul de la vitesse de perfusion pour une perfusion continue après une injection initiale en bolus

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

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

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

Clairance = vitesse de perfusion/taux réel de FVIII.

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

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

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Réaction allergique connue aux protéines de souris ou de hamster.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Hypersensibilité

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

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

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

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

##### Inhibiteurs

La formation d'anticorps neutralisant (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines G dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont quantifiés en Unités Bethesda (UB) par ml de plasma par le test Bethesda modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé entre autre, à l'exposition au facteur VIII et aux facteurs génétiques; ce risque est le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition à l'antigène. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.

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

En général, tous les patients traités par du facteur VIII doivent être attentivement surveillés par un suivi clinique et des tests biologiques appropriés afin de dépister le développement d'inhibiteurs. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par la dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteurs, le traitement par facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Le suivi de tels patients doit être supervisé par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

#### Perfusion continue

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

#### Présence de sodium

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

#### Événements cardiovasculaires

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

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

#### Complications liées au cathéter

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

#### Traçabilité

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

#### Population pédiatrique

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

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

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

### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

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

#### Grossesse et allaitement

En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation de KOGENATE Bayer chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement. Par conséquent,

KOGENATE Bayer ne doit être utilisé au cours de la grossesse ou de l'allaitement que si l'indication est incontestable.

#### Fécondité

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

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

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

Les patients atteints d'hémophilie A peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur VIII. L'apparition d'inhibiteurs se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

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

Classification MedDRA Classes de systèmes d'organes	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare / fréquence indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Formation d'inhibiteurs du facteur VIII (rapportés chez des PUPs et des MTPs)*		Formation d'inhibiteurs du facteur VIII (rapportés chez des PTPs au cours des études cliniques et au cours des études post- commercialisation )*		
<b>Troubles généraux et anomalie au site d'administration</b>		Réaction au site d'injection		Réaction fébrile liée à l'injection (pyrexie)	
<b>Affections du système immunitaire</b>		Réactions d'hypersensibilité cutanée (prurit, urticaire et rash)		Réactions d'hypersensibilit é systémique (dont réaction anaphylactique, nausées, pression artérielle anormale et étourdissements)	
<b>Affections du système nerveux</b>					Dysgueusie

PUPs = previously untreated patients = patients non préalablement traités

PTPs = previously treated patients = patients préalablement traités

MTPs = minimally treated patients = patients traités a minima

\* voir la rubrique ci-dessous

#### Description de certains effets indésirables :

##### Développement d'inhibiteurs

Le développement d'inhibiteurs a été rapporté chez des patients non préalablement traités et des patients préalablement traités (PUPs / PTPs) (voir rubrique 4.4).

Au cours des études cliniques, KOGENATE Bayer a été utilisé dans le traitement des épisodes hémorragiques chez 37 patients non préalablement traités (PUPs) et 23 patients pédiatriques traités a minima (MTPs, définis comme ayant  $\leq 4$  jours d'exposition) avec un taux résiduel de FVIII:C  $< 2$  UI/dl. Cinq des 37 PUPs (14 %) et 4 des 23 MTPs (17 %) traités par KOGENATE Bayer ont développé des inhibiteurs dans les 20 jours d'exposition. Au total, 9 patients sur 60 (15 %) ont développé des inhibiteurs. Un patient a été perdu de vue et un patient a développé un faible titre d'inhibiteurs au cours du suivi après l'étude.

Dans une étude observationnelle, l'incidence du développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère a été de 64/183 (37,7 %) avec KOGENATE Bayer (suivi jusqu'à 75 jours d'exposition).

Dans les études cliniques portant sur 73 patients préalablement traités (PTP, définis comme ayant  $\geq 100$  jours d'exposition) et suivis pendant 4 ans, aucun inhibiteur *de novo* n'a été observé. Dans les études observationnelles post-AMM à grande échelle portant sur KOGENATE Bayer, ayant inclus plus de 1000 patients, les résultats suivants ont été observés : moins de 0,2% des PTPs ont développé des inhibiteurs *de novo*.

#### Population pédiatrique

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

### **4.9 Surdosage**

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### Mécanisme d'action

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

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

#### Effets pharmacodynamiques

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

#### Perfusion continue

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

### Hypersensibilité

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

### Induction de tolérance immune (ITI)

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

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

### Distribution et élimination

Après administration de KOGENATE Bayer, la décroissance du pic d'activité en facteur VIII est de type exponentiel biphasique, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 15 heures. Cette dernière est similaire à celle du facteur VIII plasmatique dont la demi-vie terminale moyenne est d'environ 13 heures.

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Poudre

Glycine

Chlorure de sodium

Chlorure de calcium

Histidine

Polysorbate 80

Saccharose

#### Solvant

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

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

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

### **6.3 Durée de conservation**

30 mois.

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

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

Ne pas mettre au réfrigérateur après reconstitution.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

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

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

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

Chaque boîte de KOGENATE Bayer contient :

- un flacon avec le dispositif Bio-Set contenant de la poudre (flacon de 10 ml en verre clair de type 1 avec bouchon caoutchouc halogenobutyl gris sans latex accompagné du dispositif de transfert avec capsule protectrice [Bio-Set])
- une seringue préremplie avec 5,0 ml de solvant (cylindre en verre clair de type 1 avec bouchon en caoutchouc bromobutyl gris sans latex).
- piston de seringue
- un nécessaire de ponction veineuse
- deux tampons alcoolisés à usage unique
- deux tampons secs
- deux sparadraps

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

La poudre de KOGENATE Bayer doit uniquement être reconstituée avec le solvant fourni (5,0 ml d'eau pour préparations injectables) dans la seringue préremplie et le dispositif intégré de transfert (Bio-Set). Pour l'injection, le produit doit être préparé selon les règles d'asepsie. Si l'un des composants contenus dans la boîte est ouvert ou endommagé, vous ne devez pas l'utiliser.

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

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

Le produit reconstitué doit être filtré avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution. La filtration peut être réalisée en suivant les étapes de reconstitution et/ou d'administration décrites dans la notice fournie avec KOGENATE Bayer. Il est important d'utiliser le nécessaire de ponction veineuse fourni avec le produit pour l'administration car ce dernier comporte un filtre intégré.

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

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

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

Pour usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être jetée.

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

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

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Allemagne

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

EU/1/00/143/012

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

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

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

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

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

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

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

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

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

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

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

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

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

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

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

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

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

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

**NATURE /TYPE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

KOGENATE Bayer 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa)

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

1 flacon : 3000 UI d'octocog alfa (600 UI/ml après reconstitution).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

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

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 flacon de poudre pour solution injectable avec le dispositif Bio-Set  
1 seringue préremplie avec 5,0 ml d'eau pour préparations injectables, avec piston séparé  
1 nécessaire de ponction veineuse  
2 tampons alcoolisés à usage unique  
2 tampons secs  
2 sparadraps

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

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

Ne pas utiliser après cette date.

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

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

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

Toute solution non utilisée doit être jetée.

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

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Allemagne

**12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/00/143/012

**13. NUMERO DU LOT**

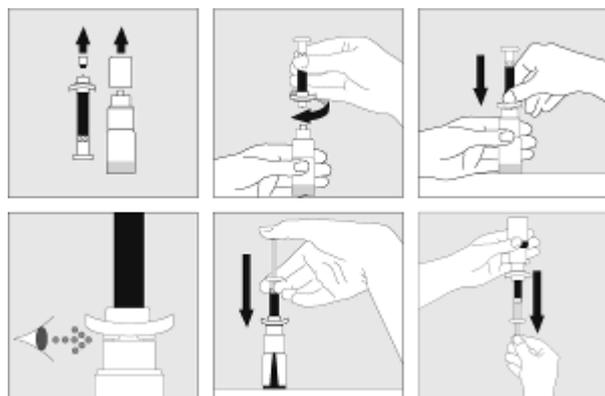
Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Lire attentivement la notice avant emploi.



**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

KOGENATE Bayer 3000

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

**FLACON AVEC POUFRE POUR SOLUTION INJECTABLE**

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

KOGENATE Bayer 3000 UI poudre pour solution injectable

Facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa)

Voie intraveineuse.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

3000 UI d'octocog alfa (600 UI/ml après reconstitution).

**6. AUTRES**

Bayer-Logo

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

**FLACON AVEC 5,0 ml D'EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES**

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

Eau pour préparations injectables

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

5,0 ml

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### **KOGENATE Bayer 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable** Facteur VIII de coagulation recombinant (octocog alfa)

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

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

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que KOGENATE Bayer 3000 UI et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser KOGENATE Bayer 3000 UI
3. Comment utiliser KOGENATE Bayer 3000 UI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver KOGENATE Bayer 3000 UI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que KOGENATE Bayer 3000 UI et dans quel cas est-il utilisé ?**

KOGENATE Bayer 3000 UI contient comme substance active le Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa).

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

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

Chaque boîte de KOGENATE Bayer 3000 UI contient un flacon avec le dispositif de transfert Bio-Set et une seringue préremplie avec un piston séparé, ainsi qu'un nécessaire de ponction veineuse (pour injection dans une veine), deux tampons alcoolisés, deux tampons secs et deux sparadraps.

Le flacon contient une poudre sèche ou un agglomérat, blanc à légèrement jaune. La seringue préremplie contient de l'eau pour préparations injectables destinée à reconstituer le contenu du flacon.

Le flacon de poudre contient 3000 UI (Unités Internationales) d'octocog alfa. Après reconstitution avec l'eau pour préparations injectables, chaque flacon contient 600 UI/ml d'octocog alfa.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser KOGENATE Bayer 3000 UI ?**

##### **N'utilisez jamais KOGENATE Bayer 3000 UI**

- Si vous êtes allergique à l'octocog alfa ou à tout autre composant contenu dans ce médicament (*mentionnés dans la rubrique 6 et à la fin de la rubrique 2*).
- Si vous êtes allergique aux protéines de hamster ou de souris.

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

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser KOGENATE Bayer 3000 UI.

## **Prendre des précautions particulières avec KOGENATE Bayer 3000 UI**

- Si vous ressentez une oppression dans la poitrine, des sensations vertigineuses, des nausées ou malaises, des étourdissements en position debout, il peut s'agir d'une réaction allergique rare, soudaine et sévère (également appelée choc anaphylactique) à ce médicament. Si ces effets apparaissent, **arrêtez immédiatement l'administration du produit** et consultez votre médecin.
- Votre médecin peut effectuer des tests sanguins afin de s'assurer que vos doses actuelles de médicament fournissent un taux de facteur VIII adapté.
- Si votre saignement n'est pas contrôlé avec votre dose habituelle de médicament, consultez votre médecin immédiatement. Vous pouvez avoir développé un inhibiteur du facteur VIII et votre médecin peut effectuer des tests pour le confirmer. Les inhibiteurs du facteur VIII sont des anticorps dans le sang qui inactivent le facteur VIII que vous prenez et peuvent diminuer son efficacité à empêcher et contrôler les saignements.
- Si vous avez antérieurement développé un inhibiteur anti-facteur VIII et que vous changez de facteur VIII, vous êtes susceptible d'être à risque de voir réapparaître votre inhibiteur.
- Si vous avez été informé(e) que vous aviez une maladie du cœur ou un risque de maladie du cœur, prévenez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si l'administration de KOGENATE Bayer nécessite la mise en place d'un dispositif d'accès veineux central (ex : cathéter), votre médecin devra prendre en compte le risque de complications liées à l'utilisation de ce cathéter, notamment la survenue d'infections locales, la présence de bactéries dans le sang (bactériémie) ou la formation d'un caillot de sang dans le vaisseau sanguin où a été placé le cathéter (thrombose).

### **Autres médicaments et KOGENATE Bayer 3000 UI**

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

### **Grossesse, allaitement et fécondité**

Il n'y a pas de données disponibles concernant la fécondité ou l'utilisation de KOGENATE Bayer chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement.

Par conséquent, si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de le devenir, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **KOGENATE Bayer 3000 UI contient du sodium**

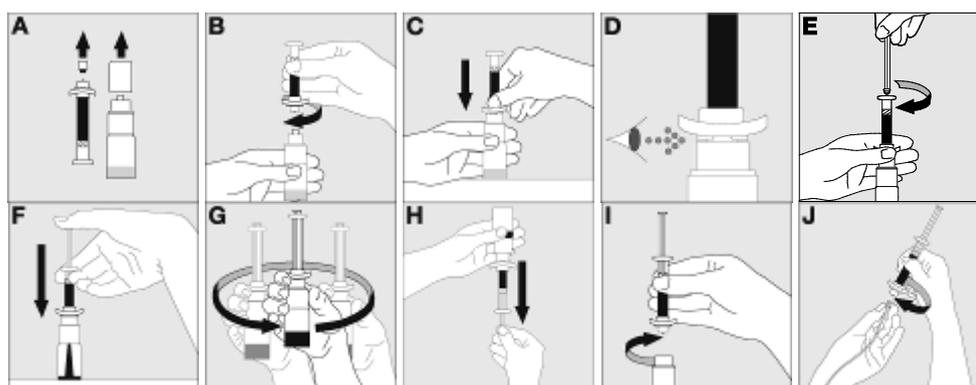
Ce médicament contient moins de 23 mg de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

## **3. Comment utiliser KOGENATE Bayer 3000 UI**

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

- Ce médicament est uniquement destiné à l'administration intraveineuse et doit être administré dans les 3 heures après reconstitution.
- Vous devez être dans des conditions aseptiques (assurant propreté et absence de germes) pendant la reconstitution et l'administration.
- N'utilisez que le nécessaire qui est fourni avec chaque boîte de ce médicament (un flacon de poudre avec le dispositif de transfert Bio-Set, une seringue préremplie contenant le solvant et un nécessaire de ponction veineuse) pour la reconstitution et l'administration de ce médicament. Si ces composants ne peuvent pas être utilisés, veuillez contacter votre médecin. Si l'un des composants contenus dans la boîte est ouvert ou endommagé, ne l'utilisez pas.
- Vous devez filtrer le produit reconstitué avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution. La filtration peut être réalisée en suivant les étapes de reconstitution et/ou d'administration décrites ci-dessous. Utilisez le nécessaire de ponction veineuse car il contient un filtre intégré. Si vous ne pouvez pas utiliser le nécessaire de ponction veineuse fourni, utilisez un filtre distinct, compatible avec KOGENATE Bayer. Les filtres compatibles sont les dispositifs en polyacrylique avec raccord de type Luer dotés d'un élément de filtration intégré, composé d'une membrane en polyamide avec un diamètre de pores de 5 - 20 micromètres.
- N'utilisez pas le nécessaire de ponction veineuse fourni pour prélever du sang car il contient un filtre intégré. Si vous devez prélever du sang avant une injection, utilisez un nécessaire d'administration dépourvu de filtre, puis perfusez KOGENATE Bayer par l'intermédiaire d'un filtre d'injection. Si vous avez des questions concernant KOGENATE Bayer et les filtres compatibles et distincts du matériel fourni, veuillez contacter votre médecin.
- Ce médicament **ne doit pas** être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion. Suivez attentivement les indications données par votre médecin et utilisez les instructions suivantes comme un guide :

### Reconstitution et administration



1. Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon. La solution doit être préparée sur une surface propre et sèche.
2. Réchauffez le flacon de poudre non-ouvert et la seringue de solvant entre vos mains jusqu'à ce qu'ils deviennent aussi chauds que vos mains. Le matériel ne doit pas être plus chaud que la température corporelle (37 °C au plus). Essuyez toute humidité observable sur le flacon.
3. Retirez la capsule du flacon de poudre en la déplaçant doucement de part et d'autre, plusieurs fois, tout en tirant. Enlevez le bouchon attaché à la capsule blanche de la seringue (A).
4. Vissez doucement la seringue sur le flacon de poudre (B).
5. Placez le flacon sur une surface rigide et antidérapante et tenez le fermement avec une main. Puis, appuyez fortement sur le repose-doigt situé près du bout de la seringue à l'aide de votre

- pouce et de votre index (C) jusqu'à ce que le repose-doigt rencontre le bord supérieur du Bio-Set. Ceci indique que le système est activé (D).
6. Montez le piston sur la seringue en le vissant dans le bouchon en caoutchouc (E).
  7. Injectez le solvant dans le flacon contenant la poudre en poussant lentement le piston vers le bas de la seringue (F).
  8. Dissoudre la poudre en agitant doucement le flacon d'un mouvement circulaire. Ne secouez pas le flacon ! Assurez-vous que la poudre soit complètement dissoute avant utilisation. Inspectez visuellement le produit afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. Ne pas utiliser de solutions contenant des particules visibles ou un trouble (G).
  9. Retournez l'ensemble flacon-seringue et transférez la solution dans la seringue en tirant doucement et lentement sur le piston (H). Assurez-vous que la totalité du flacon soit passée dans la seringue.
  10. Posez un garrot. Choisissez le point d'injection, nettoyez la peau au moyen d'un tampon alcoolisé et préparez le site d'injection de manière aseptique comme conseillé par votre médecin. Piquez la veine et fixez le nécessaire de ponction veineuse à l'aide d'un sparadrap.
  11. Dévissez la seringue pour la détacher du flacon (I).
  12. Attachez la seringue au nécessaire de ponction veineuse en la vissant dans le sens des aiguilles d'une montre et assurez-vous qu'il n'entre pas de sang dans la seringue (J).
  13. Retirez le garrot !
  14. Injectez la solution intraveineuse sur plusieurs minutes tout en surveillant la position de l'aiguille. La vitesse d'administration doit être déterminée selon le niveau de confort du patient, mais ne doit pas dépasser 2 ml/min (vitesse maximale d'injection).
  15. Si une dose supplémentaire est nécessaire, enlevez la seringue vide en la dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Reconstituez la quantité désirée de produit en répétant les étapes 2 à 9, utilisez une nouvelle seringue et attachez-la au nécessaire de ponction veineuse.
  16. Si aucune autre dose n'est nécessaire, retirez le nécessaire de ponction veineuse et la seringue. Maintenez fermement une compresse sur le bras tendu au niveau du point d'injection pendant environ 2 minutes. Posez enfin un petit pansement compressif.

#### Traitement des saignements

La dose de KOGENATE Bayer 3000 UI que vous devez utiliser et le rythme d'administration dépendent de nombreux facteurs tels que votre poids, la sévérité de votre hémophilie, le site et l'importance du saignement, le titre d'inhibiteur éventuellement présent et le taux de facteur VIII souhaité.

Votre médecin calculera la dose de médicament et la fréquence à laquelle vous devez le prendre pour atteindre le taux d'activité en facteur VIII nécessaire.

Il devra toujours ajuster la dose de médicament et la fréquence d'administration en fonction de vos besoins individuels. Dans certaines circonstances, des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires, surtout lors de la première administration.

#### Prévention des saignements

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

#### Examens biologiques

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

### En cas de saignements non contrôlés

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

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

### Cas des patients avec inhibiteurs

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

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

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

### Vitesse d'administration

Ce médicament doit être injecté par voie intraveineuse sur plusieurs minutes. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse maximale d'injection : 2 ml/min).

### Durée du traitement

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

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

### **Si vous avez utilisé plus de KOGENATE Bayer 3000 UI que vous n'auriez dû**

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

Si vous avez pris plus de KOGENATE Bayer 3000 UI que vous n'auriez dû, informez votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre KOGENATE Bayer 3000 UI**

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

### **Si vous arrêtez d'utiliser KOGENATE Bayer 3000 UI**

**Ne pas** arrêter d'utiliser KOGENATE Bayer, sans avoir consulté votre médecin.

### Traçabilité

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

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

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

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

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

##### Liste globale des effets indésirables éventuels :

###### Très fréquent :

peut toucher plus de 1 personne sur 10

- formation d'anticorps neutralisant le facteur VIII (inhibiteurs) chez les patients non préalablement traités

###### Fréquent :

peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10

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

###### Peu fréquent :

peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- formation d'anticorps neutralisant le facteur VIII (inhibiteurs) chez les patients préalablement traités

###### Rare :

peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

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

###### Fréquence indéterminée :

ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- dysgueusie (trouble du goût)

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

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

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

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

### Anticorps (inhibiteurs)

La formation d'anticorps neutralisant le facteur VIII (inhibiteurs) est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Votre médecin peut souhaiter réaliser des tests afin de dépister le développement d'inhibiteurs.

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

### **Déclaration des effets indésirables**

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

## **5. Comment conserver KOGENATE Bayer 3000 UI**

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

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

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

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

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

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

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient KOGENATE Bayer 3000 UI**

#### Poudre

La substance **active** est le facteur VIII de coagulation humain (octocog alfa) produit par la technique de l'ADN recombinant.

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

#### Solvant

Eau pour préparations injectables, stérile.

### **Qu'est ce que KOGENATE Bayer 3000 UI et contenu de l'emballage extérieur**

KOGENATE Bayer 3000 UI est fourni sous forme d'une poudre et solvant pour solution injectable, et est une poudre sèche ou un agglomérat, blanc à légèrement jaune. Après reconstitution la solution est claire. Les dispositifs médicaux de reconstitution et d'administration sont fournis dans chaque boîte de KOGENATE Bayer 3000 UI.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Allemagne

#### **Fabricant**

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

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

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел. + 359 (0)2 81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

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

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer Santé

Tél: +33 (0)3- 28 16 34 00

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

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

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353 1 299 93 13

**Ísland**

Icepharma hf.

Simi: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária Kft.

Tel.:+36-14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

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

**Norge**

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal S.A.

Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel.: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB

Tel: +46-(0)8 580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc

Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

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

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

## **Annexe IV**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

## Conclusions scientifiques

Le CHMP a examiné la recommandation du PRAC, datée du 5 décembre 2013, concernant la procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour Kogenate Bayer et Helixate NexGen.

### Résumé général de l'évaluation scientifique de Kogenate Bayer et Helixate NexGen (voir Annexe A)

Kogenate Bayer et Helixate NexGen sont des facteurs VIII anti-hémophiliques humains recombinants (octocog alfa) pleine longueur produits par des cellules de rein de hamster nouveau-né (BHK). Kogenate Bayer/Helixate NexGen sont indiqués dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients souffrant d'hémophilie A (déficience congénitale en facteur VIII). Ces produits ont été approuvés dans l'Union européenne le 4 août 2000.

Le développement d'inhibiteurs dirigés contre le facteur FVIII est la complication la plus importante du traitement substitutif de l'hémophilie A. Ces anticorps inactivent l'activité pro-coagulante du facteur FVIII et inhibent la réponse du patient au traitement substitutif par le facteur FVIII qui peut conduire à des hémorragies et à des séquelles mettant la vie en danger.

En 2006, une réunion d'experts de l'EMA<sup>1</sup> sur les facteurs FVIII et le développement d'inhibiteurs a conclu qu'il était nécessaire de se fixer comme objectif à long terme de collecter des données cliniques comparables sur l'immunogénicité des facteurs FVIII recombinants et d'origine plasmatique. Dès lors, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) de Kogenate Bayer et Helixate NexGen a apporté son soutien à deux registres européens:

- le registre RODIN (Research of Determinants of Inhibitor development)/PedNet; et
- le registre EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System).

Ces deux registres faisaient partie du plan de gestion des risques (PGR) des produits respectifs.

Les résultats de l'étude RODIN/PedNet (*S. C. Gouw et al., N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)*) ont été rendus publics et semblaient indiquer que Kogenate Bayer/Helixate NexGen sont associés à un risque accru de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités (PNPT) par comparaison avec un autre facteur VIII anti-hémophilique recombinant, après ajustement des facteurs de confusion.

L'institut fédéral des vaccins et des biomédicaments (Allemagne) a informé la Commission de ses observations le 1<sup>er</sup> mars 2013. Par conséquent, la Commission européenne (CE) a lancé une procédure selon l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et a demandé à l'Agence d'évaluer les données disponibles et leur impact sur le rapport bénéfice/risque des médicaments concernés, et d'émettre un avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché devaient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

## Sécurité clinique

Le TAMM a fourni des données sur les études d'observation susmentionnées concernant le risque de développement d'inhibiteurs chez les PNPT recevant des facteurs FVIII, notamment Kogenate Bayer/Helixate NexGen. Des résultats à jour issus du registre EUHASS ont également été fournis.

---

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2009/11/WC500015512.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500015512.pdf)

Le TAMM a également soumis des données provenant d'essais cliniques interventionnels et de six études d'observation, qui portaient sur la sécurité et l'efficacité de Kogenate Bayer/Helixate NexGen chez les patients souffrant d'hémophilie A, y compris les études 200021EU et 100074US chez les PNPT et les patients traités a minima (PTAM). Ces études ont été soit commandées soit prises en charge par le TAMM.

Enfin, afin d'étayer les données cliniques susmentionnées, le TAMM a fourni des données qualitatives concernant le processus de fabrication de Kogenate Bayer et Helixate Nexgen.

L'efficacité de Kogenate Bayer/Helixate NexGen est reconnue et le PRAC a examiné les données relatives au développement d'inhibiteurs chez les PNPT et les PTAM.

- Études d'observation

Étude RODIN/PedNet

L'objectif de l'étude RODIN/Pednet était d'examiner le développement d'inhibiteurs chez les PNPT souffrant d'hémophilie A grave recevant des facteurs FVIII recombinants ou d'origine plasmatique. Dans cette étude, l'incidence du développement d'inhibiteurs était comprise entre 28,2 % et 37,7 % pour tous les facteurs FVIII. Chez les patients recevant Kogenate Bayer/Helixate NexGen, 64 sur 183 ont développé un inhibiteur (37,7 %), dont 40 présentaient un titre élevé d'inhibiteur (25,2 %).

Une analyse post-hoc de l'étude RODIN a montré que les PNPT souffrant d'hémophilie A grave recevant Kogenate Bayer étaient plus susceptibles de développer des inhibiteurs que ceux recevant un autre facteur VIII anti-hémophilique recombinant (rapport de risque ajusté: 1,60; IC à 95 %: 1,08 - 2,37).

Étude EUHASS

L'étude EUHASS a été établie en 2008 comme un système de compte rendu des événements indésirables pour les patients souffrant de troubles hémorragiques héréditaires, y compris l'hémophilie A, en Europe.

Le PRAC a examiné les données préliminaires datant de 3 ans. De plus, le PRAC a pris note d'une mise à jour des données EUHASS en cours, et les résultats ont montré une incidence d'inhibiteurs pour Kogenate Bayer et Helixate Nexgen comparable aux autres produits: alors qu'aucun ajustement des facteurs de risque connus de développement d'inhibiteurs n'a pu être effectué du fait de la conception de l'étude, le PRAC a noté que les intervalles de confiance à 95 % des estimations ponctuelles de l'incidence d'inhibiteurs chez les PNPT se chevauchaient fortement entre différents produits.

- Essais cliniques commandés et pris en charge par le TAMM

Les centres d'hémophilie de l'Europe de l'Ouest et les principaux centres d'hémophilie de l'Amérique du Nord ont recruté un total de 60 PNPT/PTAM ne présentant pas d'inhibiteurs préexistants dans deux études (200021EU et 100074US).

Ces deux études interventionnelles ont été effectuées en tant qu'essais non contrôlés prospectifs pour le traitement des épisodes hémorragiques chez 37 PNPT et 23 PTAM présentant un taux résiduel de facteur FVIII C < 2 IU/dl. 5 des 37 (14 %) PNPT et 4 des 23 (17 %) PTAM traités par Helixate NexGen ont développé des inhibiteurs en 20 jours d'exposition. Au total, 9 patients sur 60 (15 %) ont développé des inhibiteurs. Un patient a été perdu de vue et un patient a développé un faible titre d'inhibiteur au cours du suivi postérieur à l'étude.

Dans une étude d'observation, l'incidence du développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités souffrant d'hémophilie A grave était de 64/183 (37,7 %) avec Helixate NexGen (suivis jusqu'à 75 jours d'exposition).

- Données qualitatives

À l'appui des données cliniques susmentionnées, le TAMM a fourni des informations concernant le processus de fabrication (à savoir, conditions de croissance, purification) de Kogenate Bayer/Helixate Nexgen et a examiné tout changement ayant eu lieu depuis les études 200021EU et 100074US.

Dans ce contexte, le PRAC a noté que l'activité de Kogenate Bayer et Helixate Nexgen est étiquetée sur la base d'un test de coagulation en un temps, conformément à la documentation qualitative approuvée relative au produit, et non sur la base du test chromogène tel que prévu par la Pharmacopée européenne.

Selon le TAMM, depuis les autorisations de mise sur le marché, 42 changements ont été apportés au processus de fabrication de Kogenate Bayer. Neuf de ces changements ont eu une incidence sur la formation d'inhibiteurs.

Cependant, les données présentées par le TAMM indiquent qu'aucun changement significatif, qui aurait pu augmenter le risque de développement d'inhibiteurs au cours du temps, n'a été observé dans les modifications post-traductionnelles, le profil d'agrégation, l'activité spécifique ou les excipients depuis l'autorisation de mise sur le marché de Kogenate Bayer.

Le PRAC a noté que tous les paramètres répondaient aux spécifications et qu'il n'y a pas de corrélation entre les changements et l'incidence d'inhibiteurs.

- Conclusions

Le PRAC a examiné les résultats de l'étude RODIN/PedNet publiée, les conclusions préliminaires du registre EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System) et toutes les données disponibles soumises provenant d'essais cliniques, d'études d'observation, de la littérature publiée ainsi que les données qualitatives sur Kogenate Bayer et Helixate NexGen concernant son risque potentiel de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités (PNPT) et les patients traités a minima (PTAM).

Le PRAC a estimé que les données disponibles sont conformes à l'expérience générale selon laquelle la plupart des inhibiteurs se développent dans les 20 premiers jours d'exposition et les données globales ne fournissent pas la preuve que les facteurs VIII sont différents les uns des autres en termes de développement d'inhibiteurs chez les PNPT.

En outre, à la demande du PRAC, le TAMM a fourni des analyses des résultats globaux sur l'incidence d'inhibiteurs observée compte tenu de la conception de l'étude et de la sélection des patients. Le PRAC a noté que le profil de mutation génétique du facteur VIII des populations étudiées (dans les études 200021EU et 100074US) reflète la répartition type observée chez les patients souffrant d'hémophilie A grave, ce qui indique que le recrutement des patients n'a pas été biaisé.

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a reconnu que les preuves actuelles ne confirment pas un risque accru de développement d'anticorps contre Kogenate Bayer et Helixate NexGen par comparaison avec d'autres facteurs VIII chez les PNPT souffrant du trouble hémorragique qu'est l'hémophilie A. Cependant, le PRAC a estimé qu'il convient de modifier dans la section 4.8 du SmPC le qualificatif «courante» par «très courante» relatif à la fréquence de développement d'inhibiteurs chez les PNPT et a également recommandé la mise à jour des informations sur le produit en introduisant les résultats issus de l'étude RODIN dans les activités de routine de minimisation des risques.

Le TAMM continuera d'apporter son soutien au registre RODIN/PedNet ainsi qu'au registre EUHASS, tel que prévu par les obligations actuelles définies dans le PGR, afin d'examiner plus en détail les facteurs de risque de développement d'inhibiteurs et l'atténuation des risques chez les PNPT. Aucune mise à jour du PGR n'a été estimée nécessaire par le PRAC.

### **Rapport bénéfice/risque**

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de Kogenate Bayer et Helixate NexGen, indiqués dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients souffrant d'hémophilie A (déficience congénitale en facteur VIII), demeure favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit convenues.

## Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant que:

- le PRAC a examiné la procédure formée au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour Kogenate Bayer et Helixate NexGen (voir Annexe A);
- le PRAC a examiné les résultats de l'étude RODIN/PedNet publiée, les conclusions préliminaires du registre EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System) et toutes les données disponibles soumises provenant d'essais cliniques, d'études d'observation, de la littérature publiée et les données qualitatives sur Kogenate Bayer et Helixate NexGen concernant son risque potentiel de développement d'inhibiteurs chez les patients non préalablement traités (PNPT);
- le PRAC a noté que l'efficacité de Kogenate Bayer/Helixate NexGen n'est pas remise en question et, sur la base des données disponibles, a conclu que les résultats actuels ne confirment pas un risque accru de développement d'anticorps contre Kogenate Bayer et Helixate NexGen par comparaison avec d'autres facteurs VIII chez les PNPT souffrant du trouble hémorragique qu'est l'hémophilie A;
- le PRAC a toutefois considéré qu'il convient de modifier dans la section 4.8 du SmPC le qualificatif «*courante*» par «*très courante*» relatif à la fréquence de développement d'inhibiteurs chez les PNPT et a également recommandé la mise à jour des informations sur le produit afin d'inclure les résultats les plus récents tirés de l'étude RODIN;

le PRAC a, par conséquent, conclu que le rapport bénéfice/risque de Kogenate Bayer et Helixate NexGen, indiqués dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients souffrant d'hémophilie A (déficience congénitale en facteur VIII), demeure favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit convenues.

## Avis du CHMP

Conformément aux dispositions de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, le CHMP, après examen de la recommandation du PRAC datée du 5 décembre 2013, est d'avis que les autorisations de mise sur le marché de Kogenate Bayer et Helixate NexGen doivent être modifiées comme le recommande le PRAC (voir Annexe A). Les modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice, sont exposées aux annexes I et III.