



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1977

BUENOS AIRES, 04 ABR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021036-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada KOGENATE FS / FACTOR VIII DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 250 UI; 500 UI; 1000 UI; 2000 UI, aprobada por Certificado Nº 50.159.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

S,

RA
J

A



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1977

Que a fojas 119 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada KOGENATE FS / FACTOR VIII DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 250 UI; 500 UI; 1000 UI; 2000 UI, aprobada por Certificado N° 50.159 y Disposición N° 1237/02, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 53 a 91.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1237/02 los prospectos autorizados por las fojas 53 a 65, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

S

RMA
OZ

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1977

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.159 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

RA

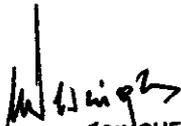
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021036-11-1

CG

DISPOSICIÓN N°

nc

1977


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1977** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.159 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: KOGENATE FS / FACTOR VIII DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 250 UI; 500 UI; 1000 UI; 2000 UI.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1237/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003402-01-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3969/11.-	Prospectos de fs. 53 a 91, corresponde desglosar de fs. 53 a 65.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 50.159 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **04 ABR 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-021036-11-1

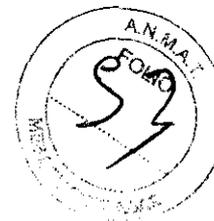
DISPOSICIÓN N° **1977**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

RA
02

PROYECTO DE PROSPECTO

1977



KOGENATE® FS

Factor VIII Antihemofílico (Recombinante)

Formulado con sacarosa

Con adaptador para vial

Polvo liofilizado para solución inyectable

Vía de administración: intravenosa

COMPOSICIÓN

KOGENATE® FS Factor VIII Antihemofílico (Recombinante) es un concentrado deshidratado estéril, estable, purificado, no pirógeno, producido utilizando tecnología recombinante de ADN.

KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) es suministrado en un vial de polvo liofilizado conteniendo:

250, 500, 1.000 y 2.000 UI de Potencia Nominal.

Cada vial de KOGENATE® FS contiene la cantidad rotulada de factor VIII recombinante, expresada en unidades Internacionales (UI).

1 UI, tal como lo define el estándar de la Organización Mundial de la Salud para el factor antihemofílico humano, es aproximadamente igual al nivel de actividad de factor VIII hallado en 1 mL de un pool de plasma humano fresco.

Excipientes: el producto reconstituido contiene sacarosa, glicina, histidina, cloruro de calcio, cloruro de sodio, polisorbato 80 y agua para inyectables c.s.

FORMA FARMACÉUTICA

KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) es un polvo liofilizado para ser inyectado suministrado con diluyente.

INDICACIONES

Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis de sangrado.

El tratamiento profiláctico en pacientes pediátricos con hemofilia A reduce la ocurrencia de episodios hemorrágicos espontáneos y reduce significativamente el riesgo de daño a las articulaciones en comparación con el tratamiento episódico. KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) no contiene Factor Von Willebrand y no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

RA
BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.110

PROYECTO DE PROSPECTO

1977



El tiempo parcial de tromboplastina activada (activated partial thromboplastin time, aPTT) está prolongado en personas con hemofilia. La determinación de aPTT es un ensayo convencional *in vitro* para determinar la actividad biológica del factor VIII. El tratamiento con rFVIII, normaliza el aPTT durante el periodo efectivo de dosificación.

Mecanismo de Acción

KOGENATE® FS reemplaza temporalmente el factor VIII coagulador faltante necesario para la hemostasia efectiva.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

No aplicable. KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) es inyectado directamente en el torrente sanguíneo vía intravenosa.

Distribución

No se han efectuado estudios específicos de distribución, sin embargo, luego de la administración de KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante), el pico de la actividad de factor VIII disminuye siguiendo una curva exponencial de dos fases. Es similar al del factor VIII derivado de plasma. KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se adhiere al factor de von Willebrand (von Willebrand, vWF) que es una proteína transportadora natural y se confina mayormente en el espacio vascular.

Metabolismo

KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) es metabolizado mientras produce su actividad biológica durante la activación de la cascada de coagulación.

Excreción

Tras la administración de rFVIII, la actividad máxima del factor VIII disminuye siguiendo una curva exponencial de dos fases con un promedio terminal de tiempo de vida media de aproximadamente 15 horas.

Este es similar al observado con el factor VIII derivado del plasma, cuyo tiempo de vida media es de aproximadamente 13 horas. Los datos de vida media del KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) permanecieron sin cambios después de 24 semanas de tratamiento exclusivo, indicando eficacia continua mas no evidencia de inhibición del FVIII.

Información de seguridad preclínica

La administración de dosis varias veces superiores a la dosis clínica recomendada (en relación al peso corporal) no demostraron efectos tóxicos agudos o subagudos de KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) en animales de laboratorio (ratón, rata, conejo y perro).

Estudios específicos de administración repetida tales como toxicidad reproductiva, toxicidad crónica, carcinogenicidad no han sido efectuados con KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) debido a la respuesta inmune de las proteínas heterólogas de todas las especies mamíferas no humanas.

La evaluación *in vitro* del potencial mutagénico de la primera generación de KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) falló al demostrar una reversa o

RA
CL

BAYER S.A.
VALERIA WILBERSER
FARMACEUTICA
APODERADA

AYUDANTE
Ricardo Gutiérrez 3682 - (B1605EH0) Montevideo
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 2 de 13

PROYECTO DE PROSPECTO

1977



aberraciones cromosómicas en dosis sustancialmente mayores a las dosis clínicas establecidas. La evaluación *in vivo* de KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) en animales usando dosis de entre 10 a 40 veces mayores de las establecidas clínicamente también indicó que KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) no posee potencial mutagénico.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Método de administración

KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se administra directamente en el torrente sanguíneo por inyección intravenosa (IV).

Pauta Posológica

La dosis y duración de la terapia de sustitución para alcanzar la hemostasia se deberá hacer de acuerdo a las necesidades individuales del paciente (peso, severidad del desorden de la función hemostática, lugar y la extensión/severidad del sangrado, la concentración de los inhibidores y el nivel deseado de factor VIII).

El efecto clínico del rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Puede ser necesario administrar más KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) del calculado para obtener resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar los niveles esperados de FVIII o si el sangrado no es controlado luego de la administración de la dosis calculada, se deberá considerar la presencia de inhibidores circulantes en el paciente. Esta presencia de inhibidores deberá ser confirmada, y el nivel de inhibidor deberá ser medido por la correspondiente prueba de laboratorio. Cuando un inhibidor está presente, la dosis requerida de KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) es extremadamente variable y la dosis sólo se podrá determinar de acuerdo a la respuesta clínica.

El porcentaje de elevación *in vivo* en el nivel de FVIII puede ser estimado al multiplicar 2% por la dosis de KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) entre kilogramos de peso corporal (UI/kg).

Cálculo 1:

Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.

La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.

RA
ch

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13 110



Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

Evento Hemorrágico	Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéutica -mente necesario	Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma
Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado.
Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis confirmada, trauma conocido)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario.
Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores)		
Hemorragia Severa o Peligro de Muerte (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastrointestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaringeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasíaco)	80-100%	Dosis Inicial de 40-50 UI por kg Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas.
Fracturas		
Traumatismo de la Cabeza		

RAA
CZ

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13 110



Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

Evento Hemorrágico	Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéutica -mente necesario	Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma
Cirugía (procedimientos de cirugía mayor)	~100%	a) Por infusión en bolo Dosis preoperatoria 50 UI/kg Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas inicialmente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización. b) Por infusión continua Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/h/Kg.) ajustando la dosis de acuerdo a la depuración diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.

Velocidad de Administración

Los datos de los ensayos clínicos, que incluyen pacientes de entre 0 a 68 años de edad, muestran que la dosis completa es administrada en un tiempo medio de 5 minutos. La velocidad de administración, sin embargo, deberá ser adaptada individualmente a la respuesta de cada paciente.

El producto deberá ser administrado dentro de las 3 horas luego de la reconstitución.

Infusión continua

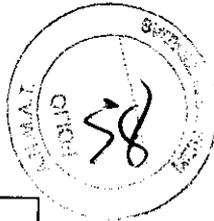
El factor antihemofílico recombinante puede administrarse por infusión continua. La velocidad de infusión debe calcularse con base en la depuración y el nivel de factor VIII deseado. En un estudio clínico realizado sobre pacientes adultos con hemofilia A que se someten a una cirugía mayor, la tasa de velocidad de infusión de factor antihemofílico recombinante fue de 0,2 a 3,6 mL/h. Ejemplo: Para un paciente de 75 kg con una depuración de 3 mL/h/kg, la velocidad inicial de infusión fue de 3UI/h/kg para lograr un nivel de FVIII del 100%.

Para el cálculo de mL/hora, multiplicar la velocidad de infusión en UI/h/kg por kg de peso corporal / concentración de la solución (UI/mL).

Cálculo de la velocidad de infusión con base en la depuración y el nivel de factor

Deyber Casero
 FARMACÉUTICA
 APORDERADA

Ricardo Gutiérrez 3652 (01605EHD) Mu.
VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 1303



VIII deseado.

	Nivel de FVIII en plasma deseado	Velocidad de infusión, UI/kg	Velocidad de infusión para un paciente de 75 kg mL/h		
Depuración: 3 mL/h/kg			Concentración de factor antihemofílico recombinante en solución		
			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

Pueden ser necesarias velocidades más altas de infusión en condiciones con depuración acelerada durante hemorragias importantes y daño tisular extenso que ocurren durante intervenciones quirúrgicas. Las velocidades de infusión subsiguientes deberán calcularse basándose en los niveles de FVIII existentes y depuración recalculada para cada día después de la cirugía usando la ecuación:

$$\text{depuración} = \text{velocidad de infusión} / \text{concentración de FVIII real.}$$

Para el cálculo de la velocidad de infusión inicial, la depuración puede obtenerse mediante la realización de una curva de decaimiento pre-quirúrgico o a partir de un valor promedio poblacional (3,0-3,5 mL/h/kg) que después es ajustado en consecuencia.

Velocidad de infusión (en UI/kg/h) = Depuración (en mL/h/kg) x nivel deseado de factor VIII (en UI/ mL).

Se ha demostrado estabilidad clínica e *in vitro* de la infusión continua utilizando bombas portátiles con reservorios de cloruro de polivinilo (PVC). El factor antihemofílico recombinante contiene como excipiente pequeñas cantidades de polisorbato-80, que como se sabe incrementa la extracción de di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) de los materiales de PVC. Esto debería ser tenido en cuenta durante una infusión continua.

Handwritten signatures and initials.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EMD) Mil...
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 1. ...



Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) es apropiado en el uso de pacientes pediátricos. Estudios de seguridad y eficacia se han llevado a cabo en pacientes menores de 4 años de edad que no habían recibido tratamiento anteriormente y pacientes pediátricos con tratamiento mínimo.

Pacientes geriátricos

Los ensayos clínicos con KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) no incluyen suficientes pacientes de 65 a más años de edad para poder determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la experiencia clínica con KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) y otros productos de FVIII no ha identificado diferencias entre los pacientes geriátricos y los jóvenes. Como cualquier otro paciente recibiendo rFVIII, la selección de la dosis en un paciente geriátrico deberá ser individualizada.

CONTRAINDICACIONES

Intolerancia conocida o reacciones alérgicas a los componentes de la preparación.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo.

La formación de anticuerpos neutralizantes del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados cuidadosamente mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente.

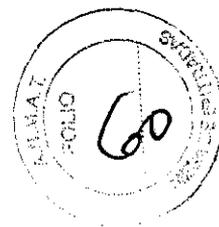
Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous acces devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Handwritten signature and initials.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3852 - (B1605EH) Mu...
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.122



No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Embarazo y Lactancia

No se conoce si KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) pueda causar daño fetal cuando se le administra a una mujer embarazada o afectar la capacidad reproductiva.

No se han llevado a cabo estudios en reproducción animal con rFVIII.

KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) no deberá ser utilizado durante el embarazo y lactancia a menos que los beneficios sobrepasen los riesgos potenciales.

Efectos en la habilidad para conducir u operar maquinaria

No se han observado efectos en la habilidad para conducir u operar maquinaria.

EVENTOS ADVERSOS

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa al medicamento que se informa con mayor frecuencia es la formación de anticuerpos neutralizantes (principalmente en pacientes no tratados previamente [previously untreated patients, PUP] o mínimamente tratados [minimally treated patients, MTP]).

Lista tabulada de eventos adversos

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Las reacciones que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

RA
W

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Montevideo
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 12.440

PROYECTO DE PROSPECTO

9/7/7



Las frecuencias se definen como:

- Comunes: $\geq 1\%$ a $< 10\%$ ($>1/100$ a $<1/10$)
- Poco comunes: $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1.000$ a $<1/100$)
- Infrecuentes: $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$ ($>1/10.000$ a $<1/1.000$)
- Muy infrecuentes: $< 0,01\%$ ($<1/10.000$) o de frecuencia desconocida

Comunes $\geq 1\%$ a $<10\%$	Poco comunes $\geq 0,1\%$ a $<1\%$	Infrecuentes $\geq 0,01\%$ a $<0,1\%$	Muy infrecuentes/De frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático			
*Formación de inhibidores del factor VIII (*Según se ha informado en estudios clínicos con PUP/MTP)	**Formación de inhibidores del factor VIII (**Según se ha informado en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTP) y vigilancia posterior a la comercialización (post marketing surveillance, PMS)		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración			
Reacción en el lugar de infusión			
			Reacción febril relacionada con la infusión
Trastornos del sistema inmunológico			
Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
			Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso una reacción anafiláctica)
Trastornos del sistema nervioso			
			Disgeusia

Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUP y MTP pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUP/MTP (15%)

RA
CS

PROYECTO DE PROSPECTO

377



tratados con KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) formaron inhibidores: en total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección "Información adicional sobre poblaciones especiales".

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En ensayos clínicos con 73 pacientes tratados previamente (PTP, definidos como aquellos pacientes con más de 100 días de exposición al tratamiento), no se observaron inhibidores de-novo en cuatro años de seguimiento.

En estudios extensos con KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1.000 pacientes, se observó lo siguiente: en los subgrupos de PUP/MTP (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de Inhibidores. Menos de 0,2 % de los PTP tuvieron nueva formación de inhibidores.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han reportado síntomas de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, se debe acudir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

En Argentina:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

INCOMPATIBILIDADES:

Este producto no debe mezclarse con otros fármacos o disolventes. Debe utilizarse solamente el equipo de administración suministrado, ya que puede fallar el tratamiento como consecuencia de la absorción del factor VIII de coagulación en la superficie interna de algunos equipos de infusión.

INSTRUCCIONES DE USO / MANIPULACIÓN

En el caso de la infusión continua, el producto se debe preparar en condiciones asépticas.

Luego de la reconstitución, el producto deberá ser utilizado inmediatamente. Sin embargo, en estudios *in vitro* se ha demostrado la estabilidad química y física en uso, durante 24 horas a temperatura de 30 °C, dentro de bolsas de PVC para infusión continua.

Reconstitución

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Kogenate_CCDS04VAR4418 a presentar.doc

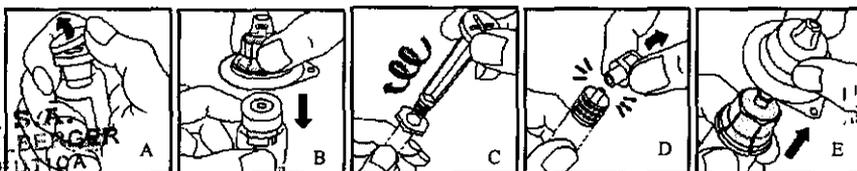
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.444
Página 10 de 13

PROYECTO DE PROSPECTO

1977



1. Lávese cuidadosamente las manos con jabón y agua tibia.
2. Entibie en la mano tanto el vial cerrado y la jeringa a una temperatura conveniente que no exceda los 37 °C (99 °F).
3. Retire la cubierta protectora del vial (A). Limpie asépticamente con alcohol el tapón de goma, cuidando de no tocar el mismo.
4. Coloque el vial sobre una superficie firme, no resbaladiza. Despegue la cubierta de papel de la carcasa plástica del adaptador. No quite el adaptador de la carcasa plástica. Sujetando la carcasa del adaptador, coloque éste sobre el vial del producto y presione firmemente hacia abajo (B). Un chasquido indicará la inserción del adaptador en el tapón del vial. No retire la carcasa del adaptador en este paso.
5. Sosteniendo la jeringa verticalmente, sujete el vástago del émbolo por su cabezal superior y acóplelo girando firmemente en sentido horario dentro del tapón roscado (C).
6. Sujetando la jeringa por el cilindro, quite la tapa de su extremo (D). No toque la punta de la jeringa con sus manos u otra superficie. Deje aparte la jeringa para su uso posterior.
7. Ahora retire y descarte la carcasa del adaptador (E).
8. Fijar la jeringa prellenada al adaptador roscado de vial girando en sentido horario (F).
9. Inyecte el diluyente presionando lentamente el vástago del émbolo (G).
10. Gire el vial suavemente hasta la disolución completa del material (H). No agite el vial. Asegúrese de que el polvo se haya disuelto completamente. No utilice soluciones que contengan partículas visibles o que estén turbias.
11. Transfiera la solución a la jeringa sosteniendo el vial de su extremo, por encima del adaptador y la jeringa (I), y luego tire hacia fuera el vástago del émbolo suave y lentamente. Asegúrese de que todo el contenido del vial sea transferido a la jeringa.
12. Con el vástago del émbolo en su lugar, retire la jeringa del adaptador (éste último debe permanecer unido al vial). Acople la jeringa cargada al equipo de administración e inyecte por vía intravenosa (J). **NOTA: siga las instrucciones provistas para el equipo de infusión**
13. Si debe administrarse al paciente más de un vial, reconstituya cada uno de ellos con la jeringa diluyente provista, luego combine las soluciones en una jeringa de mayor volumen (no provista) y administre de la manera indicada.
14. Los productos farmacológicos administrados por vía parenteral, deberán ser inspeccionados visualmente, buscando partículas de materia y decoloración antes de ser administrados, siempre y cuando la solución y el contenedor lo permitan.

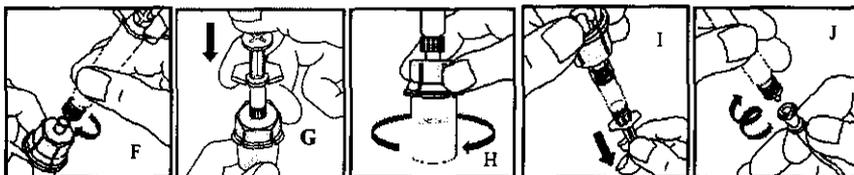
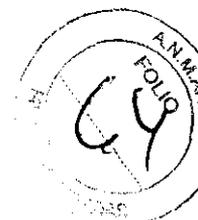


BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
AFODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
CARTULA PROFESIONAL N° 13 140

PROYECTO DE PROSPECTO

1977



PRESENTACIÓN

KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) con adaptador de vial está suministrado en cajas que contiene un envase de uso único con cuatro concentraciones diferentes (250, 500, 1.000 y 2.000 UI/vial). Se provee también una jeringa diluyente precargada con agua estéril para la reconstitución, (de acuerdo a los requerimientos químicos de la Farmacopea Estadounidense USP para Agua Estéril para inyección, excepto para pH), un adaptador para el vial estéril y un equipo de administración estéril.

Actividad Aproximada del FVIII (UI)	Diluyente (mL)
250	2,5
500	2,5
1.000	2,5
2.000	5,0

CONSERVACIÓN:

KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) deberá ser refrigerado (2-8 °C).

No utilizar después de la fecha de expiración indicada en el vial.

No se debe congelar.

Proteger de la exposición extrema a la luz y conservar el polvo liofilizado en su caja hasta que sea utilizado.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Medicamento de uso delicado.

Fabricado por:

Bayer HealthCare LLC,
Berkeley, CA 94710, Estados Unidos

En Argentina:

Importado y comercializado por:

Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,

DA
CLV
BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

Kogenate_CCDS04VAR4418 a presentar.doc

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Montevideo
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.422

1977



PROYECTO DE PROSPECTO

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 50.159

Condición de venta: Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense

RA

La presentación de Kogenate® FS 2000 UI no se encuentra disponible en Argentina

CS

CCDS 4 del 19-Jul-2011

Fecha de última revisión:

[Handwritten Signature]
BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
AGODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3657 - (B1695END) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.442