



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

RESOLUCIÓN N° 3969

BUENOS AIRES, 06 JUN 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005008-11-5 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 COAGULACION RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 250 UI – 500 UI – 1000 UI; aprobada por Certificado N° 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 N°: 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3969**

Que a fojas 166 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 COAGULACION RECOMBINANTE, aprobada por Certificado N° 50.159 y Disposición N° 1237/02, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 123 a 164.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1237/02 los prospectos autorizados por las fojas 123 a 136, 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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº

3969

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.159 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-005008-11-5

DISPOSICION Nº

js

3969

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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°.....**3969**..... 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 COAGULACION RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 250 UI – 500 UI – 1000 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° 3683/08.- | Prospectos de fs. 123 a 164, corresponde desglosar de fs. 123 a 136.- |

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

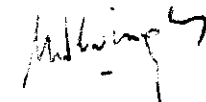
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 50.159 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **06 JUN. 2011**....., del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-005008-11-5

DISPOSICIÓN N°

js

3969


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

KOGENATE® FS

Factor VIII Antihemofílico (Recombinante)

Formulado con sacarosa

Con adaptador para vial

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN

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

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

250, 500 y 1000 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: Sacarosa, histidina, glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio y polisorbato 80, 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.

BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 12345
Final Inserto Kogenate_CCDS02_02FEB10.doc

SILVIA FABRIZIO
APOCERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
Página 1 de 14

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El TTPa está prolongado en personas con hemofilia. La determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) es un método de ensayo *in vitro* convencional para determinar la actividad biológica del factor VIII. El tratamiento con rFVIII, normaliza el TTPa 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 vWF que es una proteína transportadora natural y se confina mayormente en el espacio vascular.

Metabolismo

Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) es metabolizado y así 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 promedio de tiempo de vida media es de aproximadamente 13 horas. Los datos de semivida 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

Las dosis severamente mayores a las dosis clínicas recomendadas (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

BAYER
do Gutiérrez 3052 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
TRICULA PROFESION
Inserto Kogenate_CCDS02_02FEB10.doc

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3052 - (B1605EHD) Munro

PROYECTO DE PROSPECTO

Antihemofílico (Recombinante) debido a la respuesta inmune de las proteínas heterólogas de todas las especies mamíferas no humanas.

La evaluación *in vitro* del potencial mutágeno de la primera generación de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) falló al demostrar mutación reversa o 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 mutágeno.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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 efectividad del tratamiento. Puede ser necesario administrar más Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) luego debe ser recalculado para obtener resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no alcanza 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.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.000

Final Inserto Kogenate_CCDS02_02FEB10.doc

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Página 3 de 14

PROYECTO DE PROSPECTO**Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia**

| Evento Hemorrágico | Nivel Plasmático de Actividad del Factor VIII terapéutica -mente necesario | Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Plasmático Terapéutico |
|--|---|---|
| Hemorragias Menores (superficiales, principios de hemorragias, hemorragias en las articulaciones) | 20-40% | 10-20 UI por kg Repetir la dosis si se presenta evidencia de más sangrado. |
| Hemorragia Moderada a Severa (hemorragias en los músculos, 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 bursa iliopectinea) | 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 | | |

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 15.552

SILVIA FABRIZIO

APODERADA
 BAYER S.A.
 R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

PROYECTO DE PROSPECTO**Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia**

| Evento Hemorrágico | Nivel Plasmático de Actividad del Factor VIII terapéutica -mente necesario | Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Plasmático Terapéutico |
|---|---|---|
| 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

La velocidad de administración deberá ser ajustada de acuerdo a la respuesta de cada paciente.

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 una mediana 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 en base a 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 3ml/h/kg, la velocidad inicial de infusión fue de 3UI/h/kg para lograr un

Bayer de FVIII del 100%.

Ricardo Gutiérrez 3652 - (81605EHD) Munro
 VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 15.550
 Kogenate_CCDS02_02FEB10.doc

SILVIA PATRIZIO
 APODERADA
 BAYER S.A.
 R. Gutiérrez 3652 - (81605EHD) Munro

PROYECTO DE PROSPECTO

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 tasa de infusión en base a la depuración y el nivel de factor VIII deseado.


| | Nivel de FVIII en plasma deseado | Tasa de infusión UI/kg | Tasa de infusión para un paciente de 75 kg. ml/h | | |
|-------------------------|----------------------------------|------------------------|---|-----------|-----------|
| | | | 100 UI/ml | 200 UI/ml | 400 UI/ml |
| Depuración: 3ml/h/kg | | | Concentración de factor antihemofílico recombinante en solución | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | 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 tasas 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:

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

Se ha demostrado, en un estudio clínico realizado con pacientes adultos con hemofilia A sometidos a una cirugía mayor, que el factor antihemofílico recombinante puede utilizarse para infusión continua en intervenciones quirúrgicas (pre-y post-operatorio). En este estudio se utilizó heparina para prevenir la tromboflebitis en el lugar de la infusión durante infusiones intravenosas de larga duración. 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.

$$\text{Velocidad de infusión (en UI/kg/h)} = \text{Depuración (en ml/h/kg)} \times \text{nivel deseado de factor}$$


 BAYBERIS (en UI/ml)
 Ricardo Gutiérrez 3852 - (B1605EHD) Micro.
 VALERIA MILBERGER
 FARMACEUTICA
 GO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N.º 12345
 Kogenate_CCDS02_02FEB10.doc


 SILVIA FABRIZIO
 APODERADA
 BAYER S.A.
 R. Gutiérrez 3852 - (B1605EHD) Micro
 Página 6 de 14

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.

Poblaciones Especiales

Uso pediátrico (< 18 años de edad)

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

Uso geriátrico (> 65 años de edad)

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

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión torácica, 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 anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el shock.

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

BAYER
R. Gutiérrez 3852 - (B-1305EHD)
SILVIA WILBERG
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
LA PROFESION

SILVIA FABRIZIO
APROBADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3852 - (B-1305EHD) Muro

PROYECTO DE PROSPECTO

3969

determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones con Fármacos

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se han establecido interacciones con otras drogas.

Interacciones Fármaco-Alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones Fármaco-Hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones Fármaco-Pruebas 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

Experiencia Clínica

Durante los ensayos clínicos efectuados en pacientes tratados previamente (PTP), fueron reportadas 451 eventos adversos en el curso de 24,936 infusiones (1.8%). Sólo 24 eventos en 13 pacientes se consideraron remotamente relacionadas con la administración del Factor Antihemofílico (Recombinante) Kogenate® FS. El estudio de incidencia de eventos adversos por lo menos remotamente relacionadas con el fármaco fue de 0.1% en relación al número de infusiones administradas.

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

| Eventos Adversos en PTP con relación establecida | Número total | Numero |
|--|--------------|----------|
| de Kogenate®, productos de FVIII, o proteínas | de | total de |

VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA ASISTENCIAL
MATRICULA PROFESIONAL N° 11552

SILVIA FABRIZIO
APROBADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

| administradas vía parenteral | | | pacientes:73 | infusiones: |
|--|--|---------------------------------------|---|---|
| Clasificación de Órganos y Sistemas primario MedDRA | Entidad médica | Término Preferido | Número de Pacientes con eventos adversos (%) | 24,936 Eventos adversos por infusión (%) |
| Desórdenes Generales y Condiciones del Lugar de Administración | Reacciones en el lugar de la infusión | Reacciones en el lugar de la infusión | 3 (4.1) | 0.01 |
| Desórdenes en la Piel y Tejidos Subcutáneos | Reacciones de hipersensibilidad en la piel | Eritema, Prurito | 6 (8.2) | 0.02 |

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 ensayos clínicos con pacientes no tratados previamente (PnTP) y pacientes pediátricos mínimamente tratados (PMT), se reportaron 726 eventos adversos en el curso de 9,389 infusiones (7.7%). Esto incluye la complicación esperada de desarrollo de inhibidores de-novo en 9 pacientes.

| Eventos adversos en PnTP y PMT con relación establecida al Kogenate®, productos de FVIII, o proteínas administradas vía parenteral | | | Número total de pacientes: 61 | Número total de infusiones: 9,389 |
|---|------------------------|----------------------------|---|---|
| Clasificación de Órganos y Sistemas primario MedDRA | Entidad médica | Término Preferido | Número de Pacientes con Eventos Adversos (%) | Reacciones Eventos Adversos por infusión (%) |
| Desórdenes de la sangre y el sistema Linfático | Formación de Inhibidor | Inhibición del Factor VIII | 9 (15)* | No disponibles |

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 15.550
 Píndal Inserto Kogenate_CCDS02_02FEB10.doc

SILVIA FABRIZIO
 APODEADA
 BAYER S.A.
 R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

| Eventos adversos en PnTP y PMT con relación establecida al Kogenate®, productos de FVIII, o proteínas administradas vía parenteral | | | Número total de pacientes: | Número total de infusiones: |
|--|--|---------------------------------------|--|---|
| Clasificación de Órganos y Sistemas primario MedDRA | Entidad médica | Término Preferido | 61 Número de Pacientes con Eventos Adversos (%) | 9,389 Reacciones Eventos Adversos por infusión (%) |
| Desórdenes Generales y Condiciones del lugar de Administración | Reacciones en el lugar de la infusión | Reacciones en el lugar de la infusión | 4 (6.6) | 0.04 |
| Desórdenes en la piel y Tejidos Subcutáneos | Reacciones de hipersensibilidad en la piel | Eritema, Prurito | 10 (16.4) | 0.01 |

* La denominación para los inhibidores de-novo es N=60, ya que un paciente tenía un inhibidor pre existente.

Experiencia Post-comercialización

Los siguientes eventos adversos fueron identificados después de la aprobación del uso de Kogenate FS. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación debido a la exposición al fármaco.

Entre los pacientes tratados con Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante), se han reportado raros casos de reacciones alérgicas serias o de hipersensibilidad (que pueden incluir inflamación facial, enrojecimiento, urticaria, descenso en la presión sanguínea, náuseas, eritema, agitación, dificultad para respirar, taquicardia, opresión en el tórax, hormigueo, urticaria, vómitos), específicamente en pacientes muy jóvenes o pacientes que habían reaccionado anteriormente a otros concentrados de FVIII.

| Experiencia Post-comercialización | | |
|---|---|---------------------------------------|
| Clasificación de Órganos y Sistemas primario MedDRA | Entidad médica | Término preferido |
| Desórdenes de la Sangre y del Sistema Linfático | Formación de inhibidor | Inhibición del FVIII |
| *Desórdenes de la Piel y Tejidos subcutáneos | Reacciones de hipersensibilidad en la piel | Prurito, Urticaria, Eritema, |
| *Desórdenes Generales y Condiciones del Lugar de Administración | Reacciones en el lugar de la infusión | Reacciones en el lugar de la infusión |
| | Reacción febril relacionada con la infusión | Pirexia |

BAYER S.R.L.
 Ricardo Gutiérrez 3052 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL N° 15.552

SILVIA RAFFAZIO
 APODERADA
 BAYER S.R.L.
 R. Gutiérrez 3052 - (B1605EHD) Munro

| | | |
|-------------------------------|---|--|
| Desórdenes del Sistema Inmune | Reacciones de hipersensibilidad Sistémica | Reacción Anafiláctica, hipersensibilidad |
|-------------------------------|---|--|

*Un paciente puede haber reportado más de un evento.

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

en Colombia:

Acudir a su centro de atención más cercano.

En Paraguay:

Acudir al Centro Nacional de Toxicología

Prof. Dr. L. M. Argaña - Emergencias Médicas - Telef. 204-800

En Perú:

Acudir al centro hospitalario más cercano e informar a la Dirección Médica de Bayer S.A.
Telef: 2113800

En Uruguay:

CIAT: (02) 1722

En Venezuela:

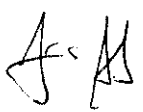
Acudir a su centro de atención más cercano.

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.

BAYER S.A.
do Gutiérrez 3652 - (B1695EHD) Mar...
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
RICULA PROFESIONAL N...


SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1695EHD) Página 11 de 14



INSTRUCCIONES DE USO / MANIPULACIÓN

Luego de la reconstitución, el producto deberá ser utilizado inmediatamente. Sin embargo, la estabilidad química y física en uso ha sido demostrada por 48 horas a una temperatura de 30 °C.

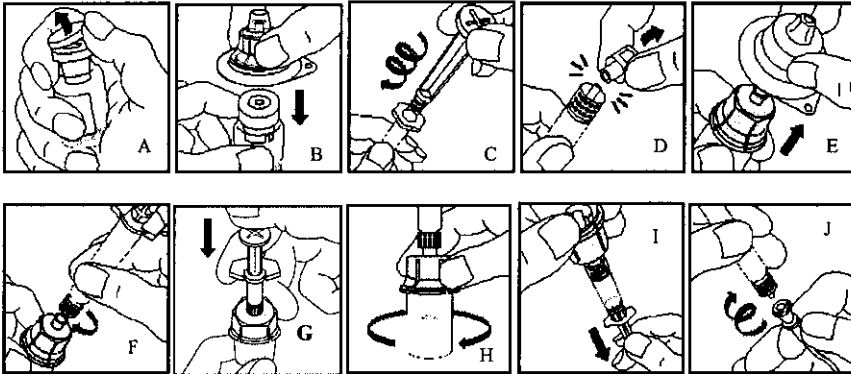
Reconstitución

1. Lávese cuidadosamente las manos con jabón y agua tibia.
2. Entibie en la mano tanto el vial cerrado como la jeringa a una temperatura conveniente que no exceda los 37 °C o 99 °F.
3. Retire la tapa 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. Sujetando el vástago del émbolo por su cabezal superior, retírelo del envase plástico. Evite tocar los laterales y las roscas del vástago del émbolo.
6. 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).
7. 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.
8. Ahora retire y descarte la carcasa del adaptador (E).
9. Fijar la jeringa prellenada al adaptador roscado de vial girando en sentido horario (F).
10. Inyecte el diluyente presionando lentamente el vástago del émbolo (G).
11. Gire el vial suavemente hasta la disolución completa del material (H). No sacuda el vial. Asegúrese de que el polvo se haya disuelto completamente. No utilice soluciones que contengan partículas visibles o que estén turbias.
12. 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.
13. Con el vástago del émbolo en su lugar, retire la jeringa del adaptador (éste último debe permanecer unido al vial). Acople la jeringa al equipo de administración e inyecte por vía intravenosa (J). **NOTA: Siga las instrucciones provistas para el equipo de infusión**
14. 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.

BAYER S.A.
Rdo. Gutiérrez 3852 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA DE CENSA
TRICULA PROFESIONAL N° 1
Kogenate_CCDS02_02FEB10.doc

SILVIA FABRIZIO
APSO L PAVA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3852 - (B1605EHD) Munro

15. 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.



PRESENTACIÓN

Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) con adaptador de vial está suministrado en envase de uso único con tres concentraciones diferentes (250, 500 y 1000 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 |
| 1000 | 2.5 |

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.

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 2652 - (B1609EHD) Munro
Financiera Farmacéutica
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 15.577
CCAS02_02FEB10.doc

SILVIA FABRIZIO
ARQUIVADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 2652 - (B1609EHD) Munro
Página 13 de 14

136

PROYECTO DE PROSPECTO

3969

Fabricado por:

Bayer HealthCare LLC,
Berkeley, CA 94710, Estados Unidos

Importado y comercializado por:

Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado No.: 50.159

Versión Kogenate CCDSV2 18-Nov-2008

Fecha de Revisión: 02-Feb-2010

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 15.552

SILVIA FABRIZIO
APODERADA
BAYER S.A.
R. Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro