



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **6027**

BUENOS AIRES, 30 SEP 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010550-13-1 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 ANTIHEMOFILICO (RECOMBINANTE), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 250 UI - 500 UI - 1000 UI - 2000 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.

Handwritten marks and signature: a large '9' shape, a small circle, and a signature that appears to be 'CSA'.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N.º **6027**

Que a fojas 134 obra el informe técnico favorable del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

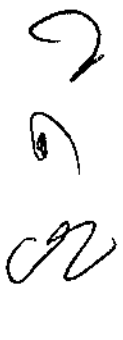
Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 ANTIHEMOFILICO (RECOMBINANTE), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION 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 94 a 132.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1237/02 los prospectos autorizados por las fojas 94 a 106, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.







"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 6027

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente 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 Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010550-13-1

DISPOSICIÓN N° 6027

js

Handwritten initials: a stylized 'S' or 'G' at the top, a 'J' below it, and 'CW' to the right.

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**6027**..... 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 ANTIHEMOFILICO (RECOMBINANTE), Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION 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° 7311/12.-	Prospectos de fs. 94 a 132, corresponde desglosar de fs. 94 a 106.-

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....^{30 SEP 2013}del mes
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-010550-13-1

DISPOSICIÓN Nº **6027**

js


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

6027



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

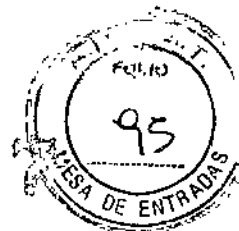
Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis de sangrado.

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.

[Handwritten signature]
VAL. FARMACÉUTICA
MESA DE ENTRADAS

[Handwritten signature]



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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 la actividad biológica del factor VIII. El tratamiento con rFVIII, normaliza el aPTT durante el periodo efectivo de dosificación.

Mecanismo de Acción

KOGENATE® FS constituye una manera de reemplazar temporalmente el factor VIII coagulador faltante necesario para lograr 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 declinación 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.

Datos preclínicos sobre seguridad

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).



PROYECTO DE PROSPECTO

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 KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) de primera generación no logró 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 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) por 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.



PROYECTO DE PROSPECTO

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

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 definidas, traumatismos conocidos)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario.
Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores)		
Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastrointestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaríngeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasílico)	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 en la Cabeza		

CH

[Handwritten signature]
VAL... S... GER
CA

[Handwritten signature]
... Metro
... ARRO
... CA
... 0 110

**PROYECTO DE PROSPECTO****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 quirúrgicos mayores)	~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 eliminación (o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.

Velocidad de Administración

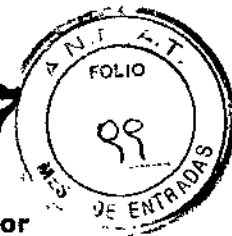
Los datos de los ensayos clínicos, que incluyen pacientes de entre 0 a 68 años de edad, muestran que la dosis completa es administrada en un tiempo medio de 5 minutos. La velocidad de administración, sin embargo, deberá ser adaptada individualmente a la respuesta de cada paciente.

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).



PROYECTO DE PROSPECTO

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

	Concentración de FVIII en plasma deseado	Velocidad de infusión, UI/kg	Velocidad de infusión para un paciente de 75 kg mL/h		
			100 UI/mL	200 UI/mL	400 UI/mL
Depuración: 3 mL/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 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:

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

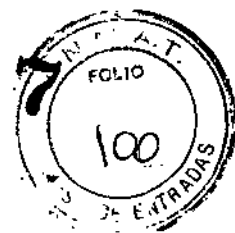
Para el cálculo de la velocidad de infusión inicial, la depuración puede obtenerse mediante la realización de una curva de decaimiento pre-quirúrgico o a partir de un valor promedio poblacional (3,0-3,5 mL/h/kg) que después es ajustado en consecuencia.

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

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 signature
 V. FERRER
 FARMACÉUTICA
 ACCENTIA

Handwritten signature
 V. FERRER
 FARMACÉUTICA
 ACCENTIA



PROYECTO DE PROSPECTO

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos 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 o reacciones alérgicas conocidas a los ingredientes del preparado.

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 en circulación 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.

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de KOGENATE® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de

Handwritten signature
Handwritten signature
Stamp: MINISTERIO DE SALUD PUBLICA

Handwritten signature



PROYECTO DE PROSPECTO

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

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 superasen 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.

Gr

[Handwritten signature]
SECRETARÍA DE POLÍTICA
FARMACÉUTICA
Y TECNOLÓGICA
DE LA SALUD

[Handwritten signature]
SECRETARÍA DE POLÍTICA
FARMACÉUTICA
Y TECNOLÓGICA
DE LA SALUD



PROYECTO DE PROSPECTO

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.

Muy frecuentes:	≥ 10%		
Frecuentes:	≥ 1%	a	< 10% (> 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes:	≥ 0,1%	a	< 1% (> 1/1.000 a < 1/100)
Infrecuentes:	≥ 0,01%	a	< 0,1% (> 1/10.000 a < 1/1.000)

Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		<i>Formación de inhibidores del factor VIII (en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				<i>Reacción febril relacionada con la infusión</i>
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				<i>Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas)</i>
Trastornos del sistema nervioso				



PROYECTO DE PROSPECTO

Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Infrecuentes	Desconocida
				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 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) 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 (PTPs, definidos como aquellos pacientes con más de 100 días de exposición al tratamiento), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

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 PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos del 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos del 0,2 % de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

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

Handwritten initials

Handwritten signature
 S. S. I.
 VALENTINA BERGER
 FARMACIUTICA
 POSADAS

Handwritten signature
 13 14 15

6027



PROYECTO DE PROSPECTO

INCOMPATIBILIDADES

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

INSTRUCCIONES DE USO / MANIPULACIÓN

En el caso de la infusión, el producto se debe preparar en condiciones asépticas. Si cualquier componente del empaque se encuentra abierto o dañado, no lo utilice.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente en busca de partículas y cambios de color antes de la administración. No utilice KOGENATE® FS Factor VIII Antihemofílico (Recombinante) si observa partículas o turbidez en la solución.

KOGENATE® FS Factor VIII Antihemofílico (Recombinante) debe ser reconstituido y administrado con los componentes que se proporcionan con cada empaque.

Luego de la reconstitución, el producto deberá ser utilizado en el plazo de 3 horas. Para infusión continua 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.

Se debe filtrar el producto reconstituido antes de la administración para eliminar las posibles partículas en la solución. La filtración se realiza utilizando el adaptador para viales.

Reconstitución

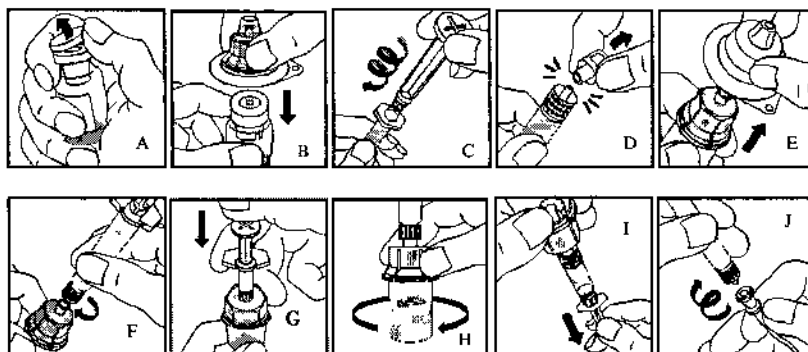
1. Entibie en la mano tanto el vial cerrado y la jeringa a una temperatura conveniente que no exceda los 37 °C (99 °F).
2. Retire la cubierta protectora del vial (A). Limpie asépticamente con alcohol el tapón de goma, cuidando de no tocar el mismo.
3. Coloque el vial del producto sobre una superficie firme y no resbaladiza. Despegue la cubierta de papel de la carcasa plástica del adaptador para viales. No retire el adaptador de la carcasa plástica. Sujetando la carcasa del adaptador, coloque éste sobre el vial del producto y presione firmemente hacia abajo (B). El adaptador entrará en la tapa del vial. No retire la carcasa del adaptador en este paso.
4. Sujete el émbolo por la placa superior y retírelo de la caja de cartón. Evite tocar los lados y las roscas del émbolo. Atornille de inmediato el émbolo, haciéndolo girar con firmeza hacia la derecha, en el tapón de goma roscado de la jeringa (C).
5. 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.
6. Ahora retire y descarte la carcasa del adaptador (E).
7. Fijar la jeringa prellenada al adaptador roscado de vial girando hacia la derecha (F).
8. Inyecte el diluyente presionando lentamente el vástago del émbolo hacia abajo (G).

Handwritten signature and stamp.

Handwritten signature.

PROYECTO DE PROSPECTO

9. 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.
10. 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.
11. Con el émbolo en su lugar, retire la jeringa del adaptador para viales (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.**
12. 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.
13. Los medicamentos parenterales 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 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 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



PROYECTO DE PROSPECTO

2.000

5,0

No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países.

CONSERVACIÓN

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

No utilizar después de la fecha de expiración indicada en los empaques.

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

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 N° 50.159

Condición de venta: Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense

CR

Basado en CCDS / Versión 07 / Junio 2013

[Handwritten signature]
FARMACIA
S.A.
S.A.
S.A.

[Handwritten signature]
FARMACIA
S.A.
S.A.
S.A.