

ELEMENTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos elementos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar KOGENATE FS de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa correspondiente a KOGENATE FS.

KOGENATE FS (factor antihemofílico [recombinante], formulado con sacarosa)

Para uso intravenoso, polvo liofilizado para reconstitución con adaptador de vial

Aprobación inicial en los EE. UU.: 1993

INDICACIONES Y USO

Kogenate FS es un factor antihemofílico (recombinante) indicado para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos en adultos y niños con hemofilia A.
- Manejo perioperatorio de hemorragias en adultos y niños con hemofilia A.
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en niños con hemofilia A y para reducir el riesgo de daño articular en niños sin daño articular preexistente.
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos en adultos con hemofilia A.

Kogenate FS no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand (1).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso únicamente.

- Cada vial de Kogenate FS contiene la cantidad indicada en la etiqueta de factor VIII recombinante en unidades internacionales (UI, unidad).

Control de episodios hemorrágicos y manejo perioperatorio (2.1):

- Dosis (unidades) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (UI/dl o % de lo normal) x 0.5 (UI/kg por UI/dl).
- Las dosis administradas se deben ajustar a la respuesta clínica del paciente.
- Se debe determinar la frecuencia del tratamiento sobre la base del tipo de episodio hemorrágico.

Para la profilaxis de rutina en adultos: 25 unidades por kg tres veces por semana (2.1).

Para la profilaxis de rutina en niños: 25 unidades por kg cada dos días (2.1).

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Disponible en forma de polvo liofilizado envasado en viales de un solo uso que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 2000 y 3000 UI (3). Kogenate FS se suministra con un adaptador de vial estéril con un filtro de 15 micrómetros y una jeringuilla prellenada con diluyente, que sirven en combinación como un sistema de reconstitución sin aguja alternativo.

CONTRAINDICACIONES

No utilizar en pacientes que hayan presentado reacciones potencialmente mortales de hipersensibilidad, incluso anafilaxia a las proteínas de ratón o hámster o a otros componentes del producto (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Las reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, son posibles. Si llegan a aparecer síntomas, se debe interrumpir el tratamiento con Kogenate FS, y se debe administrar un tratamiento adecuado (5.1).
- En pacientes que reciben productos que contienen factor VIII, incluido el Kogenate FS, se pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes de la actividad. Si no se obtienen los niveles esperados de actividad del factor VIII en plasma, o si no se controla la hemorragia con la dosis esperada, se debe realizar un ensayo de medición de la concentración de inhibidores del factor VIII (5.2).
- Cuando el tratamiento con factor VIII normaliza la coagulación, el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular puede ser igual que el riesgo en pacientes no hemofílicos (5.3).
- Cuando esté indicado, se deben monitorear los niveles plasmáticos de factor VIII durante las infusiones (5.4).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en ensayos clínicos ($\geq 4\%$ de los pacientes) son la formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) en pacientes previamente no tratados o tratados mínimamente (PUP y MTP), reacciones de hipersensibilidad asociadas con la piel (p. ej., erupción, prurito, urticaria), reacciones en el sitio de la infusión (p. ej., inflamación y dolor) e infecciones asociadas con las líneas del dispositivo de acceso venoso central (CVAD) (6).

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, póngase en contacto con Bayer HealthCare al 1-888-842-2937 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Uso pediátrico: se puede producir una mayor depuración del factor VIII en los niños (4.4 a 16 años). Puede ser necesario ajustar la dosis (8.4).

Consulte la sección 17 de la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A PACIENTES y la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA.

Revisado: 12/2019

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis

2.2 Preparación y reconstitución

2.3 Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

5.2 Anticuerpos neutralizantes

5.3 Factores de riesgo cardiovascular

5.4 Pruebas de laboratorio de control

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

15 REFERENCIAS

16 MODO DE PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y

MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A PACIENTES

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

Kogenate® FS es un factor antihemofílico recombinante indicado para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos en adultos y niños con hemofilia A.

- Manejo perioperatorio de hemorragias en adultos y niños con hemofilia A.
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en niños con hemofilia A y para reducir el riesgo de daño articular en niños sin daño articular preexistente.
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos en adultos con hemofilia A.

Kogenate FS no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso después de la reconstitución únicamente.

2.1 Dosis

- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, la ubicación y la importancia de la hemorragia, y del estado clínico del paciente.¹ El control minucioso de la terapia sustitutiva es de especial importancia en casos de cirugía mayor o episodios hemorrágicos potencialmente mortales.
- Cada vial de Kogenate FS contiene la potencia de factor VIII recombinante (rFVIII) expresada en unidades internacionales (UI) indicada en la etiqueta. Una UI (unidad), según la define la norma para el factor VIII humano de coagulación de la sangre de la Organización Mundial de la Salud, es aproximadamente igual al nivel de actividad del factor VIII que se encuentra en un 1 ml de mezcla fresca de plasma humano.
- El aumento máximo esperado de la concentración del factor VIII *in vivo*, expresado como UI/dl (o % del normal) puede calcularse por medio de las siguientes fórmulas:

$$\text{Dosis (unidades)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII} \\ (\text{UI/dl o \% de lo normal}) \times 0.5 (\text{UI/kg por UI/dl})$$

o

$$\text{UI/dl (o \% de lo normal)} = \text{Dosis total (UI)} / \text{peso corporal (kg)} \times 2 [\text{UI/dl} / [\text{UI/kg}]]$$

- Las dosis administradas se deben ajustar a la respuesta clínica del paciente. Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinética (p. ej., semivida, recuperación *in vivo*) y clínica a Kogenate FS.^{2,3,4} Si bien la dosis puede estimarse con los cálculos anteriores, es muy recomendable que, cuando sea posible, se realicen pruebas de laboratorio adecuadas, incluidos análisis seriados de la actividad del factor VIII [*consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Farmacología clínica (12.3)*].

Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos

En la Tabla 1 se brindan las pautas para la posología del Kogenate FS para el tratamiento a demanda y control de los episodios hemorrágicos. El objetivo del tratamiento es mantener un nivel de actividad del factor VIII en plasma al mismo nivel o en un nivel superior al de los niveles de plasma (en % de lo normal o en UI/dl) detallados en la Tabla 1.

Tabla 1 Posología para el tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos

Tipos de episodios hemorrágicos	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % de lo normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor Hemartrosis precoz, hemorragias menores musculares o bucales.	20 – 40	10 – 20	Repetir la dosis si hay evidencia de hemorragia posterior.	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderado Hemorragia en los músculos, hemorragia en la cavidad bucal, hemartrosis franca y traumatismos conocidos.	30 – 60	15 – 30	12 – 24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Mayor Hemorragia gastrointestinal. Hemorragia intracraneal, intraabdominal o intratorácica, hemorragia en el sistema nervioso central, hemorragia en los espacios retrofaríngeos o retroperitoneales o vaina del psoas ilíaco. Fracturas. Traumatismos en la cabeza.	80 – 100	Inicial: 40 – 50 Repetir: 20 – 25	8 – 12	Hasta que se resuelva la hemorragia

Manejo perioperatorio de hemorragias

En la Tabla 2 se brindan las pautas para la posología del Kogenate FS durante una cirugía (manejo perioperatorio de hemorragias). El objetivo del tratamiento es mantener un nivel de actividad del factor VIII de plasma al mismo nivel o en un nivel superior al del nivel de plasma (en % de lo normal o en UI/dl) detallado en la Tabla 2.

Tabla 2 Posología para el manejo perioperatorio de hemorragias

Tipo de cirugía	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % de lo normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor Incluidas extracciones dentales.	30 – 60	15 – 30	12 – 24	Hasta que se resuelva la hemorragia.
Mayor Algunos ejemplos son amigdalectomía, herniotomía inguinal, sinoviectomía, artroplastia total de rodilla, craneotomía, osteosíntesis, traumatismos.	100	50 Dosis preoperatoria para alcanzar una actividad del 100 %.	6 – 12 para mantener la actividad del FVIII en el rango deseado.	Hasta que se resuelva la cicatrización.

Profilaxis de rutina en adultos

La dosis recomendada para la profilaxis de rutina es de 25 unidades por kg de peso corporal, tres veces por semana.

Profilaxis de rutina en niños

La dosis recomendada para la profilaxis de rutina es de 25 unidades por kg de peso corporal, cada dos días.⁵

2.2 Preparación y reconstitución

Kogenate FS se administra por inyección intravenosa luego de la reconstitución. Los pacientes deben seguir los procedimientos específicos de reconstitución y administración indicados por sus médicos.

Kogenate FS se debe reconstituir y administrar con los componentes suministrados en cada envase. No utilice ningún componente del envase que esté abierto o dañado.

La reconstitución y administración del producto y la manipulación del juego de administración y las agujas deben efectuarse con precaución ya que la punción percutánea con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos incluido el VIH (SIDA) y la hepatitis. Coloque las agujas en un recipiente para objetos punzantes después de usarlas una sola vez. Deseche todo el equipo, incluido cualquier producto de Kogenate FS reconstituido, en un recipiente adecuado. Obtenga atención médica inmediata si se produce una lesión.

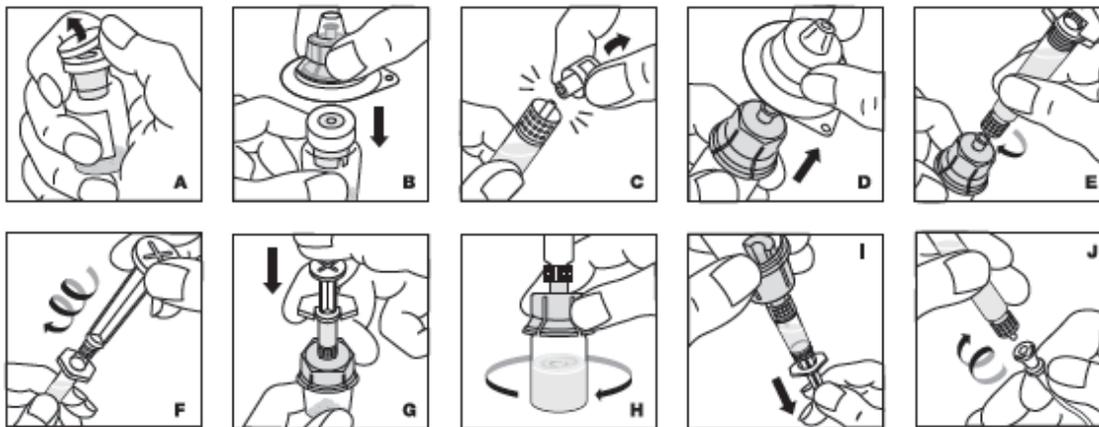
Los siguientes procedimientos se proporcionan como pautas generales para la reconstitución de Kogenate FS suministrado con un adaptador de vial estéril con un filtro de 15 micrómetros y una jeringuilla prellenada con diluyente, que sirven en combinación como un sistema de reconstitución sin aguja alternativo.

- Trabaje sobre una superficie limpia y lávese muy bien las manos con agua tibia y jabón antes de realizar los procedimientos.
- Reconstituya Kogenate FS con los componentes suministrados con cada envase. No utilice ningún componente del envase que esté abierto o dañado.
- Filtre el producto reconstituido antes de la administración para eliminar cualquier posible material particulado que haya en la solución. Puede usar el adaptador del vial para hacer la filtración.

Transferencia al vacío y reconstitución

1. Prepare el producto en condiciones asépticas.
2. Entibie en sus manos el vial sin abrir y la jeringuilla hasta una temperatura confortable (que no supere los 37 °C/99 °F).
3. Quite la tapa protectora del vial (A). Limpie asépticamente el tapón de caucho con alcohol, con cuidado de no manipular el tapón de caucho.
4. Coloque el vial del producto sobre una superficie firme antideslizante. Despegue el revestimiento de papel de la cubierta plástica del adaptador del vial. No saque el adaptador de la cubierta plástica. Sujete la cubierta del adaptador, colóquela sobre el vial del producto y presiónela firmemente (B). El adaptador se encajará sobre la tapa del vial. No saque la cubierta del adaptador en este paso.
5. Sosteniendo la jeringuilla por el cilindro, saque la tapa de la jeringuilla de la punta (C). **No toque la punta de la jeringuilla con la mano ni con ninguna superficie.** Deje la jeringuilla a un costado para utilizarla posteriormente.
6. A continuación saque la cubierta del adaptador y deséchela (D).
7. Conecte la jeringuilla prellenada al adaptador del vial roscado girándola en el sentido de las agujas del reloj (E).
8. Tome la varilla del émbolo por la placa superior y retírela del empaque. **Evite tocar los lados y las roscas de la varilla del émbolo.** Enrosque inmediatamente la varilla del émbolo girándola firmemente en el sentido de las agujas del reloj en el tapón de caucho roscado de la jeringuilla (F).
9. Inyecte el diluyente empujando lentamente la varilla del émbolo (G).

10. Mezcle el vial por rotación suave hasta que el material se disuelva (H). **No agite el vial.** Asegúrese de que el polvo se disuelva totalmente. **No utilice soluciones que contengan partículas visibles o que estén turbias.**
11. Extraiga la solución hacia la jeringuilla sosteniendo el vial en un extremo por encima del adaptador del vial y la jeringuilla (I); luego tire de la varilla del émbolo lentamente y con suavidad. Asegúrese de aspirar a la jeringuilla todo el contenido del vial.
12. Con la varilla del émbolo en su sitio, saque la jeringuilla del adaptador del vial (este debe permanecer conectado al vial). Conecte la jeringuilla al juego de administración proporcionado e inyecte por vía intravenosa (J).
13. Si el mismo paciente recibirá más de un frasco, reconstituya cada frasco con la jeringuilla de diluyente proporcionada y luego combine las soluciones en una jeringuilla más grande (no se proporciona) y adminístrela de la forma habitual.



2.3 Administración

Para uso intravenoso después de la reconstitución únicamente.

- Inspeccione visualmente Kogenate FS en busca de partículas y cambios en la coloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No utilice Kogenate FS si nota partículas o turbiedad en la solución.
- Conserve el producto reconstituido de Kogenate FS a temperatura ambiente antes de su administración, pero adminístrelo dentro de las 3 horas.
- Administre Kogenate FS en un lapso de 1 a 15 minutos con el juego de administración proporcionado. Adapte la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente específico. Tome el pulso antes y durante la administración de Kogenate FS. Si el pulso aumenta en forma significativa, disminuya la velocidad de administración o suspenda temporalmente la infusión para permitir que los síntomas desaparezcan rápidamente.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Kogenate FS está disponible como polvo liofilizado en viales de vidrio de un solo uso que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 2000 y 3000 unidades internacionales (UI, unidad).

Cada vial de Kogenate FS está etiquetado con la actividad del factor antihemofílico recombinante, expresada en Unidades Internacionales por vial. Esta asignación de potencia emplea una norma de concentrado de factor VIII que se remite a una Norma internacional de la OMS para los concentrados de factor VIII, y se evalúa con una metodología apropiada para garantizar la exactitud de los resultados.

4 CONTRAINDICACIONES

Kogenate FS está contraindicado en pacientes que hayan presentado reacciones potencialmente mortales de hipersensibilidad, incluso anafilaxia a las proteínas de ratón o hámster o a otros componentes del producto (sacarosa, glicina, histina, sodio, cloruro de calcio, polisorbato 80, imidazol, fosfato de tri-n-butilo y cobre).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia con Kogenate FS. Los síntomas informados incluyen edema facial, rubefacción, urticaria, hipotensión, náuseas, erupción, inquietud, falta de aliento, taquicardia, molestias en el pecho, hormigueo, urticaria y vómitos.

Kogenate FS contiene cantidades minúsculas de inmunoglobulina G de ratón (MulgG) y proteínas de hámster (BHK) [*consulte Descripción (11)*]. Los pacientes tratados con este producto pueden presentar hipersensibilidad a estas proteínas de mamíferos no humanos.

Suspenda el uso de Kogenate FS si aparecen síntomas y busque tratamiento de urgencia inmediatamente.

5.2 Anticuerpos neutralizantes

Se ha informado sobre la presencia de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) después de la administración de Kogenate FS, especialmente en pacientes no tratados previamente (PUP) [*consulte Reacciones adversas (6)*]. Se debe controlar atentamente a los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII, mediante observaciones clínicas adecuadas y análisis de laboratorio.⁶ Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del factor VIII en plasma, o si no se detiene la hemorragia con una dosis esperada, deberá realizarse un ensayo de medición de la concentración del inhibidor del factor VIII [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

5.3 Factores de riesgo cardiovascular

Cuando el tratamiento con factor VIII normaliza la coagulación, los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos.

5.4 Pruebas de laboratorio de control

- Vigile los niveles de actividad del factor VIII en plasma, mediante la prueba de coagulación de una etapa, para confirmar que se hayan alcanzado y mantenido los niveles adecuados de factor VIII, cuando sea clínicamente indicado [*consulte Dosis y administración (2)*].
- Vigile si se presentan inhibidores del factor VIII. Realice una prueba para determinar si está presente un inhibidor del factor VIII. Si no se alcanzan niveles esperados de actividad del factor VIII en plasma o si no se detiene la hemorragia con la dosis esperada de Kogenate FS, use unidades Bethesda (BU) para valorar los inhibidores.
 - Si el inhibidor es inferior a 10 BU por ml, la administración de concentrado adicional de Kogenate FS puede neutralizar el inhibidor, y puede permitir una respuesta hemostática adecuada.
 - Si las valoraciones de inhibidores son superiores a 10 BU por ml, no podrá alcanzarse la hemostasia adecuada. La valoración del inhibidor puede aumentar después de la infusión de Kogenate FS como resultado de una respuesta anamnéstica al factor VIII. El tratamiento a demanda y el control de hemorragias en este tipo de pacientes requiere el uso de enfoques y agentes terapéuticos alternativos.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves observadas con el Kogenate FS son reacciones sistémicas de hipersensibilidad, incluidas reacciones broncoespasmódicas y/o hipotensión y anafilaxia, y el desarrollo de inhibidores de alta valoración que requieren tratamientos alternativos al factor VIII.

Las reacciones adversas más comunes observadas en ensayos clínicos ($\geq 4\%$ de los pacientes) son la formación de inhibidores en pacientes no tratados previamente (PUP) y en pacientes que han recibido un tratamiento mínimo (MTP), reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la piel (p. ej., erupción, prurito), reacciones en el sitio de la infusión (p. ej., inflamación, dolor) e infecciones relacionadas con las líneas de dispositivos de acceso venoso central (CVAD).

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones sumamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de manera directa con los índices de ensayos clínicos para otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Pacientes tratados previamente (PTP).

Durante los estudios clínicos abiertos realizados en 73 pacientes tratados previamente (PTP), se comunicaron 24 reacciones adversas durante el transcurso de 24,936 infusiones.

Las reacciones adversas informadas por $\geq 4\%$ de los pacientes se enumeran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3 Reacciones adversas (RA) en pacientes tratados previamente (PTP) con una frecuencia $\geq 4\%$ (intervalos de edad, 12 a 59 años)

Categoría de órgano o sistema principal de MedDRA	Término preferido	N = 73 RA (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito	6 (8.2 %)
Trastornos generales y problemas en el sitio de administración	Reacciones en el sitio de la infusión	3 (4.1 %)
SOC = Clase de órgano o sistema		

Pacientes no tratados previamente (PUP) y pacientes con tratamiento mínimo (MTP).

En estudios clínicos con PUP y MTP pediátricos, se informaron 29 reacciones adversas en el transcurso de 9,389 infusiones.

Las reacciones adversas informadas por $\geq 4\%$ de los pacientes se enumeran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4 Reacciones adversas (RA) en pacientes no tratados previamente (PUP) y en pacientes con tratamiento mínimo (MTP) con una frecuencia $\geq 4\%$ (intervalo de edad, 2 a 27 meses)

Categoría de órgano o sistema principal de MedDRA	Término preferido	N = 61 RA (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito, urticaria	10 (16 %)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII (anticuerpos neutralizantes)	9 (15 %)†
Trastornos generales y problemas en el sitio de administración	Reacciones en el sitio de la infusión	4 (7 %)
SOC = Clase de órgano o sistema		

† El denominador para inhibidores *de novo* es N = 60, puesto que un paciente tenía un inhibidor preexistente.

Pacientes con tratamiento mínimo (MTP) en el estudio de resultados conjuntos

En el Estudio de resultados conjuntos con MTP pediátricos tratados con profilaxis de rutina o tratamiento mejorado de episodios, durante 5.5 años, 46 de los 65 pacientes aleatorizados experimentaron eventos adversos durante la duración del estudio.

Tabla 5 Reacciones adversas en pacientes con tratamiento mínimo en el Estudio de resultados conjuntos (intervalo de edad, 0 a 6 años)

Categoría de órgano o sistema principal de MedDRA	Término preferido	Grupo de profilaxis N = 32 RA (%)	Grupo de episodios mejorados N = 33 RA (%)
Procedimientos quirúrgicos y médicos	Cateterismo venoso central, retiro del catéter	19 (59 %)	18 (55 %)‡
Infecciones e infestaciones	Infección de la línea central	6 (19 %)	6 (18 %)
Trastornos generales y problemas en el sitio de administración	Fiebre	1 (3 %)	4 (12 %)
SOC = Clase de órgano o sistema			

‡ A tres pacientes del grupo de episodios mejorados se les retiró el catéter.

Immunogenicidad

En estudios clínicos con 73 PTP (definidos como que tienen más de 100 días de exposición), un paciente presentó un inhibidor preexistente. En los otros 72 pacientes, después de 4 años de seguimiento, no se observaron inhibidores *de novo*.

En estudios clínicos con PUP y MTP pediátricos, se observó la aparición de inhibidores en 9 de 60 pacientes (15 %), 6 fueron inhibidores de alta valoración₁ (> 5 BU) y 3 fueron inhibidores de baja valoración. Los inhibidores se detectaron en una mediana de 7 días de exposición (intervalo de 2 a 16 días de exposición).

En el Estudio de resultados conjuntos con Kogenate FS,⁵ la aparición de inhibidores *de novo* se observó en 8 de 64 pacientes con valores iniciales negativos (12.5 %); 2 pacientes desarrollaron una alta valoración₁ (> 5 BU) y fueron retirados del estudio. Seis pacientes desarrollaron inhibidores de baja valoración. Los inhibidores se detectaron en una mediana de 44 días de exposición (intervalo de 5 a 151 días de exposición).

Se han reunido datos de inhibidores en PUP en varios registros posteriores a la comercialización [*consulte Experiencia posterior a la comercialización (6.2)*].

La detección de formación de anticuerpos depende de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluso los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por diferentes factores que incluyen la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Kogenate FS con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Debido a que las reacciones adversas son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia en forma confiable ni establecer una relación causal a la exposición al fármaco. La siguiente reacción adversa se identificó durante el uso posterior a la aprobación de Kogenate FS:

Sistema sensorial – Disgeusia

Immunogenicidad – Registros posteriores a la comercialización

En los datos provenientes del estudio sobre Investigación de determinantes del desarrollo de inhibidores (Research of Determinants of Inhibitor Development, RODIN)⁷, el Registro Nacional Francés (FranceCoag)⁸ y el registro de la Organización de médicos del centro de hemofilia del Reino Unido (United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation, UKHCDO)⁹ se comunicó un índice de desarrollo de inhibidores en PUP con Kogenate FS del 38%, 50% y 35%, respectivamente, que es equivalente a los índices de inhibidores comunicados con anterioridad¹⁰ para productos del FVIII. Estos estudios para registro demuestran una tendencia hacia un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en PUP en comparación con el producto de referencia rFVIII. Una encuesta de los centros de hemofilia de Canadá¹¹ (2005 a 2012) y datos disponibles del registro de Vigilancia europea de seguridad en hemofilia (European Haemophilia Safety Surveillance, EUHASS)¹² de 2009 a 2013 comunicaron un índice de desarrollo de inhibidores en PUP con

Kogenate FS del 42% y el 31%, respectivamente, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre productos del FVIII.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos con respecto al uso de Kogenate FS en mujeres embarazadas para informar sobre los riesgos asociados con el medicamento. No se han realizado estudios de reproducción en animales con Kogenate FS. También se desconoce si Kogenate FS puede provocar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada o afectar la capacidad reproductiva. En la población general en EE. UU., el riesgo secundario estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

8.2 Lactancia

No hay información sobre la presencia de Kogenate FS en la leche humana, los efectos en el bebé que amamanta o los efectos en la producción de leche. Los beneficios en el desarrollo y en la salud de amamantar deben tenerse en cuenta junto con la necesidad clínica de la madre de Kogenate FS y cualquier efecto adverso potencial en el bebé que amamanta debido a Kogenate FS o a la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no tratados previamente y en pacientes pediátricos que habían recibido un tratamiento mínimo. Los niños, en comparación con los adultos, presentan valores mayores de depuración del factor VIII, y por lo tanto, una menor semivida y recuperación del factor VIII. Esto puede explicarse por las diferencias en la composición corporal.¹³ Esta diferencia se debe tener en cuenta cuando se determina la posología o se controlan las concentraciones del factor VIII en la población pediátrica [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Se ha observado que el tratamiento profiláctico de rutina en niños de 0 a 2.5 años de edad sin daño articular preexistente reduce los episodios hemorrágicos articulares espontáneos y el riesgo de daño articular. Estos datos se pueden extrapolar a edades > 2.5 a 16 años para niños que no tienen daño articular existente [*consulte Estudios clínicos (14)*].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos con Kogenate FS no incluyeron a pacientes de 65 años y más. La elección de la dosis para un paciente anciano debe hacerse en forma individualizada.

11 DESCRIPCIÓN

El factor antihemofílico (recombinante) Kogenate FS es un factor VIII de coagulación producido mediante tecnología de ADN recombinante. Se produce con células renales de hámster bebé (BHK) en las que se ha introducido el gen del factor VIII humano.¹⁴ El medio de cultivo celular contiene una solución de proteína de plasma humano (HPPS) e insulina recombinante, pero no contiene ninguna proteína derivada de fuentes animales. Kogenate FS es una glicoproteína purificada que consta de múltiples péptidos, incluido un 80 kD y varias extensiones de la subunidad 90 kD. Tiene la misma actividad biológica que el factor VIII derivado del plasma humano. Durante los procesos de purificación y formulación de Kogenate FS no se agrega ninguna proteína de origen humano ni animal, como por ejemplo albúmina.

El proceso de purificación incluye un paso de solvente/detergente para la inactivación de virus, además de la utilización de métodos de purificación de cromatografía por intercambio de iones, cromatografía de inmunoafinidad de anticuerpos monoclonales, junto con otros pasos cromatográficos diseñados para purificar el factor VIII recombinante y eliminar las sustancias contaminantes.

Además, se investigó el proceso de fabricación, en relación con su capacidad de reducir la infecciosidad de un agente experimental de encefalopatía espongiforme transmisible (TSE), considerado como modelo para los agentes vCJD y CJD.¹⁵⁻¹⁹ Varios de los pasos individuales de la producción y la preparación de materias primas en el proceso de fabricación de Kogenate FS han demostrado reducir la infecciosidad de la TSE de ese agente de modelo experimental. Los pasos de la reducción de la TSE incluyen el paso de separación de la fracción II+III para el HPPS (6.0 log10) y un paso de cromatografía de intercambio de aniones (3.6 log10).

Kogenate FS se formula con los siguientes estabilizadores [consulte la Tabla 6] en el envase final y luego se liofiliza. El producto final no contiene ningún conservante. Es una preparación en polvo estéril, apirógena para inyección intravenosa. La administración intravenosa de la sacarosa contenida en Kogenate FS no afectará los niveles de glucosa en sangre.

Tabla 6 Estabilizadores contenidos en el envase final de Kogenate FS

Estabilizador	Tamaños normales de viales	Tamaños normales de viales
	250 UI, 500 UI, 1000 UI	2000 UI, 3000 UI
Sacarosa	0.9–1.3 %	0.9–1.2 %
Glicina	21–25 mg/ml	20–24 mg/ml
Histidina	18–23 mmol/l	17–22 mmol/l

La Tabla 7 enumera los ingredientes inactivos/excipientes que el producto final también contiene.

Tabla 7 Ingredientes inactivos/excipientes

Ingrediente inactivo/excipiente	250 UI, 500 UI, 1000 UI	2000 UI, 3000 UI
Sodio	27–36 mEq/l	26–34 mEq/l
Calcio	2.0–3.0 mmol/l	1.9–2.9 mmol/l
Cloruro	32–40 mEq/l	31–38 mEq/l
Polisorbato 80	64–96 µg/ml	64–96 µg/ml
Sacarosa	28 mg/vial	52 mg/vial
Imidazol, fosfato de tri-n-butilo, y cobre	Cantidades mínimas	Cantidades mínimas

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Kogenate FS reemplaza temporalmente el factor VIII de coagulación faltante, necesario para una hemostasia eficaz.

12.2 Farmacodinámica

El tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT) es más prolongado en los pacientes con hemofilia. La determinación del aPTT es una prueba convencional *in vitro* de la actividad biológica del factor VIII. El tratamiento con Kogenate FS normaliza el aPTT durante el período posológico eficaz.

12.3 Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de Kogenate FS se investigaron en dos estudios diferentes en pacientes adultos y niños previamente tratados (PTP).

Los estudios farmacocinéticos con Kogenate FS se realizaron en 20 PTP (edades de 12 a 33 años) con hemofilia A grave. Los parámetros farmacocinéticos para Kogenate FS se midieron en un ensayo clínico cruzado, aleatorizado con el producto predecesor

KOGENATE con la administración de una sola dosis de 50 UI/kg. Después de 24 semanas, se administró la misma dosis de Kogenate FS a los mismos pacientes. Los datos de recuperación y semivida para Kogenate FS no cambiaron después de 24 semanas de tratamiento continuo con una eficacia sostenida y sin muestras de inhibición del factor VIII (consulte la tabla 8).

Tabla 8 Parámetros farmacocinéticos para Kogenate FS en comparación con KOGENATE

Parámetro	Kogenate FS		KOGENATE
	Promedio PK inicial (\pm DE)	Promedio PK en la semana 24 (\pm DE)	Referencia (\pm DE)
AUC (UI•h/dl)	1588.05 \pm 344.32	1487.08 \pm 381.73	1879.02 \pm 412.32
C _{máx} (UI/dl)	114.95 \pm 20.19	109.42 \pm 20.09	127.40 \pm 33.21
Semivida (h)	13.74 \pm 1.82	14.60 \pm 4.38	14.07 \pm 2.62
Recuperación <i>in vivo</i> (UI/dl / UI/kg)	2.20 \pm 0.34	2.11 \pm 0.37	2.43 \pm 0.60

La farmacocinética de Kogenate FS se investigó en PTP pediátricos (4.4 a 18.1 años de edad, edad promedio 12).¹³ Los parámetros farmacocinéticos en niños, en comparación con adultos, muestran diferencias en una mayor depuración, una menor recuperación incremental *in vivo* del factor VIII y una semivida más corta del factor VIII. Los parámetros farmacocinéticos se expresan en la Tabla 9.

Tabla 9 Parámetros farmacocinéticos para Kogenate FS en niños

Parámetro	Media (intervalo)
AUC (UI•h/dl)	1320.0
Depuración (ml/h•kg)	4.1
Semivida (h)	10.7 (7.8–15.3)
Recuperación <i>in vivo</i> (UI/dl / UI/kg)	1.9 (1.25–2.76)

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se ha realizado ningún estudio con Kogenate FS para evaluar su potencial mutágeno ni carcinógeno, ni la alteración de la fertilidad. Por inferencia, podría esperarse que el producto predecesor KOGENATE y Kogenate FS tengan un potencial mutágeno y carcinógeno equivalente.

El producto predecesor no demostró mutación inversa ni aberraciones cromosómicas en dosis mucho mayores que la dosis clínica máxima esperada. La evaluación *in vivo* con el producto predecesor en animales, utilizando dosis que oscilaron entre 10 y 40 veces el máximo clínico esperado, también indicó que el producto predecesor no poseía un potencial mutágeno. No se han realizado investigaciones prolongadas del potencial carcinógeno en animales debido a la respuesta inmunitaria a las proteínas heterólogas en todas las especies mamíferas no humanas.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Los estudios preclínicos de evaluación de Kogenate FS en la hemofilia A con ratones, ratas, conejos y perros demostraron la restauración segura y eficaz de la hemostasia. Las dosis varias veces mayores que la dosis clínica recomendada (en relación con el peso corporal) no demostraron ningún efecto tóxico agudo ni subagudo de Kogenate FS en animales de laboratorio.

Kogenate FS ha demostrado ser similar al producto predecesor KOGENATE en cuanto a sus propiedades bioquímicas y fisicoquímicas, así como respecto de su farmacología y toxicología preclínica *in vivo*.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios clínicos en pacientes tratados previamente (PTP)

Un total de 73 pacientes con hemofilia A grave (≤ 2 % de factor VIII), de 12 a 59 años, que habían sido tratados previamente con otro recombinante o con productos AHF derivados de plasma, fueron tratados durante un máximo de 54 meses en estudios abiertos con Kogenate FS. Durante estos estudios se trató un total de 5,684 episodios hemorrágicos: 92.7 % de las hemorragias fueron tratadas con

una (79.7 %) o dos (13.0 %) infusiones. Los pacientes podían tratarse a demanda o como profilaxis. El tratamiento profiláctico programado regularmente representó el 76 % de todas las infusiones (esquemas de tratamiento de 2 a 3 infusiones por semana).

Un total de 30 pacientes recibió Kogenate FS para 41 procedimientos quirúrgicos durante los estudios en PTP. Fueron tipos de cirugías menores y mayores, 16 y 25, respectivamente. El cirujano a cargo evaluó la eficacia de acuerdo con una comparación de la pérdida de sangre estimada en base a la experiencia con pacientes no hemofílicos sometidos al mismo procedimiento. El cirujano o médico tratante asignó una calificación al resultado hemostático según 4 categorías: “excelente” (menor pérdida de sangre de la esperada), “bueno” (pérdida de sangre según lo esperado), “moderado” (mayor pérdida de sangre que la esperada) o “ninguno” (hemorragia no controlada). La hemostasia se calificó como satisfactoria (“excelente” o “buena”) en todos los casos.

Estudio clínico en pacientes no tratados previamente (PUP) y pacientes con tratamiento mínimo (MTP)

Kogenate FS ha sido utilizado en el tratamiento de episodios hemorrágicos en PUP y MTP pediátricos con hemofilia A grave (< 2 % de FVIII). Hubo 37 PUP y 24 MTP (definidos como aquellos quienes tuvieron 4 días de exposición o menos) tratados con un total de 9,419 infusiones de Kogenate FS y un seguimiento de una duración de hasta 3.1 años. Se trató un total de 1047 episodios hemorrágicos; las hemorragias se trataron con una (73 %) o dos (15 %) infusiones.

Se realizó un total de 27 procedimientos quirúrgicos en 22 pacientes durante el estudio con PUP y MTP. Fueron tipos de cirugías menores y mayores, 21 y 6, respectivamente. El cirujano a cargo evaluó la eficacia y asignó una calificación al resultado hemostático según 4 categorías, como se describe más arriba para PTP. La hemostasia se calificó como satisfactoria (“excelente” o “buena”) en todos los casos.

Profilaxis en adultos para la reducción de la frecuencia de las hemorragias

Un estudio clínico de 3 años, multicéntrico, abierto, con grupos paralelos, prospectivo, aleatorizado y controlado del efecto de la profilaxis de rutina con Kogenate FS frente a su utilización a demanda en la frecuencia de las hemorragias en adultos y adolescentes incluyó 84 PTP con hemofilia A grave (nivel de FVIII < 1 UI/dl), edad de 15 a 50 años. Los pacientes fueron emparejados al inicio del estudio en función de las características demográficas y de la enfermedad. La mediana de hemorragias en el año previo a la inscripción fue 18.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir profilaxis (25 unidades por kg tres veces a la semana) o para utilizar Kogenate FS a demanda. Se permitió aumentar la dosis de la profilaxis en 5 unidades por kg/infusión después de los años 1 y 2 hasta un máximo de 35 unidades por kg/infusión.

Se analizó la frecuencia de hemorragias en la población con intención de tratar luego de un período de seguimiento mediano de 1.4 años. Los pacientes que recibieron profilaxis tuvieron una cantidad estadística y significativamente menor de hemorragias ($p < 0.0001$) en comparación con los pacientes tratados a demanda, independientemente de los subgrupos iniciales examinados, incluida la edad, los antecedentes de hemorragias y la presencia o ausencia de articulaciones objetivo. La proporción de la frecuencia mediana de hemorragia fue 15.2 (IC del 95 %: 8.5, 27.2; $p < 0.0001$) para los pacientes tratados a demanda con respecto a los pacientes tratados como profilaxis, lo que indica que los pacientes que recibieron tratamiento a demanda tuvieron, en promedio, 15.2 veces más hemorragias que los pacientes tratados con profilaxis. El promedio anualizado de índices de hemorragia (hemorragias/sujeto/año) fue 37 en el grupo a demanda contra 2 en el grupo de profilaxis. La mediana anualizada del índice de hemorragias (hemorragias/sujetos/año) en el grupo a demanda fue 33 contra cero en el grupo de profilaxis. La mayoría de las hemorragias ocurrieron en las articulaciones: la mediana del índice de hemorragias en las articulaciones (hemorragias en articulaciones/sujeto/año) fue 24 en el grupo de tratamiento a demanda contra cero en el grupo de profilaxis. El promedio anualizado del índice de hemorragias en articulaciones fue 29 en el grupo de tratamiento a demanda contra 2 en el grupo de profilaxis.

Veintidós de los 42 (52 %) sujetos que recibieron profilaxis no presentaron hemorragias, y 12 de los 42 (29 %) sujetos que recibieron profilaxis solamente presentaron 1–2 hemorragias durante el período de seguimiento.

Entre los pacientes que recibieron profilaxis la media del número de infusiones/semana fue de 2.8, y la dosis mediana por profilaxis/infusión fue 26 unidades por kg.

Profilaxis en niños para la reducción del riesgo de daño articular

Se observó un total de 65 niños varones menores de 30 meses de edad con hemofilia A grave (nivel de factor VIII ≤ 2 UI/dl) y con ≤ 2 hemorragias en cada articulación indicadora e imágenes iniciales normales de las articulaciones, durante un máximo de 5.5 años, en un estudio clínico controlado aleatorizado, prospectivo, abierto y realizado en varios centros.⁵ Los pacientes recibieron 25 UI/kg cada dos días (profilaxis primaria; n = 32) o al menos 3 dosis que sumaron un mínimo de 80 UI/kg en el momento de un episodio hemorrágico (episodio mejorado; n = 33). El daño articular se evaluó mediante imágenes por resonancia magnética (RM) o radiografía, además de la frecuencia de episodios hemorrágicos. El daño articular detectado por RM o radiografía en los tobillos, las rodillas y los codos (es decir, articulaciones indicadoras) fue significativamente más bajo desde el punto de vista estadístico ($p = 0.002$) para los sujetos que recibieron terapia profiláctica (7 %) que para los sujetos que recibieron terapia por episodios (42 %). Esto corresponde a 6.29 veces el riesgo relativo de daño articular para los sujetos tratados con terapia episódica mejorada en comparación con la profilaxis. La proporción media de hemorragias en las articulaciones indicadoras en los sujetos en terapia por episodios fue de 4.89 hemorragias por año frente a 0.63 hemorragias por año observadas en el grupo con profilaxis. Tres de 33 (9.1 %) sujetos del grupo que recibió tratamiento por episodios presentaron hemorragias recurrentes potencialmente mortales (intracraneales, gastrointestinales) en comparación con ningún sujeto en el grupo con profilaxis. Sobre la base de cada articulación, las articulaciones en el grupo con profilaxis regular presentaron una probabilidad 8 veces mayor de permanecer libres de daño que aquellas en el grupo episódico. El daño articular se observó con más frecuencia en las articulaciones de los tobillos y se detectó en proporciones mayores mediante RM que mediante radiografía. Los tobillos fueron también las articulaciones indicadoras que mostraron la mayor frecuencia de eventos hemorrágicos en este estudio (tobillo izquierdo, media de 2.7 hemorragias; tobillo derecho, media de 2.6 hemorragias).

Como se muestra en la tabla 10 a continuación, la incidencia de daños articulares fue significativamente menor desde el punto de vista estadístico en el grupo con profilaxis en comparación con el grupo con tratamiento episódico cuando se evaluó mediante RM, o ya sea RM o radiografía, utilizando criterios predefinidos (descritos a continuación) para establecer el daño articular. Sin embargo, no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos cuando el daño articular se evaluó solamente con radiografías.

Para evaluar el daño articular, las RM se calificaron por medio de una escala desarrollada por Nuss y col.,²⁰ y las radiografías se evaluaron con el método de Pettersson y col.²¹ Ambas escalas se han validado en diversos ensayos clínicos y se utilizan rutinariamente para la evaluación del daño articular en hemofílicos. El daño articular se definió como el daño del hueso y/o del cartílago, incluso quistes subcondrales, erosiones y pérdida de cartílago con estrechamiento del espacio articular. Esto correspondió a una calificación total de las RM de ≥ 7 o una calificación de radiografías de ≥ 1 en cualquiera de las siguientes categorías: quistes subcondrales, erosiones de las superficies articulares o estrechamiento de los espacios articulares. Las imágenes fueron leídas por separado por dos radiólogos independientes en forma centralizada. Cualquier lectura en discrepancia fue leída por un tercer radiólogo independiente que no conocía los resultados de las lecturas iniciales. La lectura concordante de dos de los tres lectores se utilizó para los fines del análisis.

Tabla 10 Sujetos con daño articular (sujetos con datos iniciales y finales disponibles)

Evaluación final	Profilaxis		Terapia por episodio		valor <i>p</i>
	Incidencia (%)	Riesgo relativo (IC del 95 %)	Incidencia (%)	Riesgo relativo (IC del 95 %)	
RM	2/27 (7 %)	0.17 (0.04, 0.67)	13/29 (45 %)	6.05 (1.50, 24.38)	0.002
Radiografía	1/28 (4 %)	0.19 (0.02, 1.55)	5/27 (19 %)	5.19 (0.65, 41.54)	0.101
RM o radiografía	2/30 (7 %)	0.16 (0.04, 0.65)	13/31 (42 %)	6.29 (1.55, 25.55)	0.002

El riesgo relativo es el riesgo de daño de una o varias articulaciones indicadoras en una terapia dada, en comparación con la otra terapia.

*El valor *p* es de la prueba exacta de Fisher bilateral que compara la incidencia del daño articular entre grupos de tratamiento.*

15 REFERENCIAS

1. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, for the Factor VIII and Factor IX Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definitions in hemophilia. *Thromb Haemost* 85:560-75, 2001.
2. Abildgaard CF, Simone JV, Corrigan JJ, et al: Treatment of hemophilia with glycine-precipitated Factor VIII. *N Engl J Med* 275(9):471-5, 1966.

3. Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, et al: Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. Recombinant Factor VIII Study Group. *N Engl J Med* 323(26):1800-5, 1990.
4. White GC 2nd, Courter S, Bray GL, et al: A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. *Thromb Haemost* 77(4):660-667, 1997.
5. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357(6):535-44.
6. Kasper CK: Complications of hemophilia A treatment: factor VIII inhibitors. *Ann NY Acad Sci* 614:97-105, 1991.
7. Gouw SC, van den Berg HM, et al: Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* 121(20): 4046-4055, 2013.
8. Calvez T, Chambost H, et al: Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 124(23): 3398-3408, 2014.
9. Collins PW, Palmer BP, et al: Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood* 124(23): 3389-3397, 2014.
10. Franchini M, Coppola A, et al: Systematic Review of the Role of FVIII Concentrates in Inhibitor Development in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia A: A 2013 Update. *Semin Throm Hemost* (39): 752-766, 2013.
11. Vezina C, Carcao M, et al: Incidence and risk factors for inhibitor development in previously untreated severe haemophilia A patients born between 2005 and 2010. *Haemophilia* 20(6): 771-776, 2014.
12. Fisher K, Lassila, R, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate: Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost* 113.4, 2015.
13. Barnes C, Lillcrap D, Pazmino-Canizares J, et al: Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (Kogenate-FS®) in children and causes of inter-patient pharmacokinetic variability. *Haemophilia* 12 (Suppl. 4): 40-49, 2006.
14. Lawn RM, Vehar GA: The molecular genetics of hemophilia. *Sci Am* 254(3):48-54, 1986.
15. Stenland CJ, et al: Partitioning of human and sheep forms of the pathogenic prion protein during the purification of therapeutic proteins from human plasma. *Transfusion* 42(11):1497-500, 2002.
16. Lee DC, Miller JL, Petteway SR: Pathogen safety of manufacturing processes for biological products: special emphasis on KOGENATE® Bayer. *Haemophilia* 8(Suppl. 2):6-9, 2002.
17. Lee DC, Stenland CJ, Miller JL, et al: A direct relationship between the partitioning of the pathogenic prion protein and transmissible spongiform encephalopathy infectivity during the purification of plasma proteins. *Transfusion* 41(4):449-55, 2001.
18. Cai K, Miller JL, Stenland CJ, et al: Solvent-dependent precipitation of prion protein. *Biochim Biophys Acta* 1597(1):28-35, 2002.
19. Trejo SR, Hotta JA, Lebing W, et al: Evaluation of virus and prion reduction in a new intravenous immunoglobulin manufacturing process. *Vox Sang* 84(3):176-87, 2003.
20. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, et al: MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. *Haemophilia* 6:162-169, 2000.
21. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM: A radiologic classification of hemophilia arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 149:153-159, 1980.

16 MODO DE PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Modo de presentación

Kogenate FS con adaptador de vial, con filtro de 15 micrómetros y una jeringuilla prellenada con diluyente, que sirven en combinación como un sistema de reconstitución sin aguja alternativo, se suministra en viales de vidrio para un solo uso en los tamaños indicados a continuación. También se proporcionan una jeringuilla de diluyente prellenada que contiene agua estéril para inyección, USP, un adaptador de vial estéril para reconstitución y un juego de administración.

Número NDC del kit	Actividad aproximada del factor FVIII (UI)	Diluyente (ml)
0026-3782-25	250	2.5
0026-3783-35	500	2.5
0026-3785-55	1000	2.5
0026-3786-65	2000	5.0
0026-3787-75	3000	5.0

La actividad real del factor VIII en UI se indica en la etiqueta de cada vial de Kogenate FS. Use la potencia real indicada en la etiqueta del vial para calcular la dosis.

Almacenamiento y manipulación

El vial del producto y la jeringa de diluyente no están fabricados con látex de caucho natural.

Producto como se empaca para la venta

- Almacene Kogenate FS a temperaturas entre +2 °C y +8 °C (36 °F a 46 °F) por hasta 30 meses a partir de la fecha de fabricación. Dentro de este período, Kogenate FS puede guardarse por un período de hasta 12 meses a temperaturas de hasta +25 °C o 77 °F.
- La fecha de inicio del almacenamiento a temperatura ambiente debe registrarse claramente en la caja del producto sin abrir. Una vez almacenado a temperatura ambiente, el producto no debe volver a guardarse en el refrigerador. La vida útil entonces vence después del almacenamiento a temperatura ambiente o en la fecha de vencimiento en el vial del producto, lo que ocurra primero.
- No use Kogenate FS después de la fecha de vencimiento indicada en el vial.
- No lo congele.
- Protéjalo de la exposición extrema a la luz y almacene el polvo liofilizado en la caja antes de usarlo.

Producto después de la reconstitución

- Después de la reconstitución, almacene la solución de Kogenate FS a temperatura ambiente y adminístrela dentro de las 3 horas.
- Use el juego de administración proporcionado.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A PACIENTES

- Aconseje al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (información para el paciente e instrucciones de uso).
- Aconseje a los pacientes que informen cualquier reacción adversa o problema después de la administración de Kogenate FS a su médico o proveedor sanitario.
- Se han informado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con Kogenate FS. Advierta a los pacientes sobre los signos precoces de reacciones de hipersensibilidad (incluidas ronchas [erupción con picazón], urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión) y anafilaxia. Aconseje a los pacientes que interrumpan el uso del producto si estos síntomas se presentan y que busquen tratamiento de urgencia de inmediato con medidas de reanimación tales como la administración de epinefrina y oxígeno.
- La formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento de un paciente con hemofilia A. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su médico o centro de tratamiento para su posterior tratamiento y/o evaluación, si experimentan una falta de respuesta clínica a la terapia sustitutiva del factor VIII, ya que esta puede ser una manifestación de un inhibidor.
- Aconseje a los pacientes que consulten con su proveedor sanitario antes de viajar. Asimismo, aconséjeles que al viajar lleven consigo suficiente suministro de Kogenate FS de acuerdo con su esquema de tratamiento actual.

Etiqueta para pacientes aprobada por la FDA

Información para el paciente

Kogenate FS

Factor antihemofílico (recombinante)

Formulado con sacarosa

Este folleto resume la información de importancia sobre Kogenate FS con adaptador de vial. Léalo atentamente antes de usar este medicamento. Esta información no reemplaza el diálogo con su proveedor sanitario, y no incluye toda la información importante sobre Kogenate FS. Si tiene alguna pregunta después de leerlo, consulte con su proveedor sanitario.

No intente administrarse usted mismo la infusión a menos que su proveedor sanitario o centro de hemofilia le hayan enseñado a hacerlo.

¿Qué es Kogenate FS?

Kogenate FS es un medicamento usado para reemplazar el factor de coagulación (factor VIII o factor antihemofílico) que falta en las personas que padecen hemofilia A (llamada también hemofilia “clásica”). La hemofilia A es un trastorno hemorrágico heredado que evita que la sangre se coagule normalmente.

Kogenate FS se usa para tratar y controlar las hemorragias en adultos y niños con hemofilia A. Su proveedor sanitario le puede dar Kogenate FS cuando se someta a una cirugía. Kogenate FS puede reducir la cantidad de episodios hemorrágicos cuando se usa regularmente y puede reducir el riesgo de daño articular en los niños.

Kogenate FS no se usa para tratar la enfermedad de Von Willebrand.

¿Quién no debe usar Kogenate FS?

Usted no debe usar Kogenate FS si:

- es alérgico a los roedores (como ratones y hámsteres);
- es alérgico a cualquier ingrediente de Kogenate FS.

¿Qué debo informar a mi proveedor sanitario antes de usar Kogenate FS?

Informe a su proveedor sanitario acerca de todas sus enfermedades.

Informe a su proveedor sanitario y a su farmacéutico sobre todos los medicamentos que utilice, incluidos todos los medicamentos recetados y no recetados, como por ejemplo medicamentos de venta libre, suplementos o remedios a base de hierbas.

Informe a su proveedor sanitario si le han dicho que tiene una cardiopatía o tiene riesgo de desarrollar una cardiopatía.

Informe a su proveedor sanitario si le han dicho que tiene inhibidores del factor VIII (porque es posible que Kogenate FS no funcione en su caso).

Informe a su proveedor sanitario si está embarazada o si planifica quedar embarazada. No se sabe si Kogenate FS puede perjudicar a su bebé en gestación.

Informe a su proveedor sanitario si está amamantando. No se sabe si Kogenate FS pasa a la leche materna.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Kogenate FS?

Usted puede sufrir una reacción alérgica a Kogenate FS. Llame a su proveedor sanitario de inmediato e interrumpa su tratamiento si presenta:

- erupciones o ronchas
- picazón
- opresión en el pecho o la garganta
- dificultad para respirar
- aturdimiento, mareos
- náuseas
- disminución de la presión arterial

Su cuerpo también puede formar anticuerpos, llamados “inhibidores”, contra Kogenate FS, que podrían impedir que Kogenate FS funcione correctamente. Consulte con su proveedor sanitario para asegurarse de que se lo controle cuidadosamente con análisis de sangre para detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII.

Otros efectos secundarios comunes de Kogenate FS son:

- Reacciones locales en el sitio de la inyección (dolor, hinchazón, irritación en el sitio de inyección)
- Infecciones por el dispositivo de inyección implantado

Informe a su proveedor sanitario sobre cualquier efecto secundario que le moleste o no desaparezca.

En los niños pequeños puede ser difícil encontrar las venas para las inyecciones. Cuando se requieren inyecciones frecuentes, el proveedor sanitario de su hijo podría proponer la colocación quirúrgica de un dispositivo debajo de la piel para facilitar el acceso al torrente sanguíneo. Estos dispositivos pueden provocar infecciones.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios con Kogenate FS. Puede pedir a su proveedor sanitario información escrita para los profesionales sanitarios.

¿Cómo almaceno Kogenate FS?

No congele Kogenate FS.

Almacene Kogenate FS a temperaturas entre +2 °C y +8 °C (36 °F a 46 °F) por hasta 30 meses a partir de la fecha de fabricación. Dentro de este período, Kogenate FS puede guardarse por un período de hasta 12 meses a temperaturas de hasta +25 °C o 77 °F.

La fecha de inicio del almacenamiento a temperatura ambiente debe registrarse claramente en la caja del producto sin abrir. Una vez almacenado a temperatura ambiente, el producto no debe volver a guardarse en el refrigerador. La vida útil entonces vence después del

almacenamiento a temperatura ambiente o en la fecha de vencimiento en el vial del producto, lo que ocurra primero. Almacene los viales en su caja original y protéjalos de la exposición extrema a la luz.

El producto reconstituido (después de mezclar los productos secos con el diluyente líquido) debe usarse en un plazo de 3 horas y no se puede almacenar.

Deseche todo Kogenate FS no usado después de la fecha de vencimiento.

No use Kogenate FS reconstituido si no está de transparente a levemente turbio e incoloro.

¿Qué más debo saber sobre Kogenate FS y la hemofilia A?

A veces los medicamentos se recetan para fines distintos de los enunciados aquí. No utilice Kogenate FS para un trastorno para el cual no es recetado. No comparta Kogenate FS con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted tiene.

Este folleto resume la información más importante sobre Kogenate FS. Si desea más información, hable con su proveedor sanitario. Puede pedir a su proveedor sanitario o farmacéutico la información sobre Kogenate FS escrita para profesionales sanitarios.

Instrucciones de uso

¿Cómo debo usar Kogenate FS?

No intente administrarse usted mismo la infusión a menos que su proveedor sanitario o centro de hemofilia le hayan enseñado a hacerlo.

Lea las instrucciones paso a paso para la reconstitución de Kogenate FS al final de este folleto y el folleto suministrado de instrucciones específicas sobre la infusión.

Siempre debe cumplir las instrucciones específicas dadas por su proveedor sanitario. Los pasos que se indican a continuación son pautas generales para usar Kogenate FS. Si no está seguro de los procedimientos, llame a su proveedor sanitario antes de usarlo.

Llame a su proveedor sanitario de inmediato si la hemorragia no se detiene después de usar Kogenate FS.

Su proveedor sanitario le recetará la dosis que debe recibir.

Es posible que su proveedor sanitario necesite realizar análisis de sangre de vez en cuando.

Hable con su proveedor sanitario antes de viajar. Planifique llevar consigo suficiente Kogenate FS para su tratamiento durante este tiempo.

Manipule cuidadosamente Kogenate FS. Deseche todos los materiales, incluido cualquier sobrante del producto Kogenate FS reconstituido, en un recipiente adecuado.

Reconstitución y uso de Kogenate FS

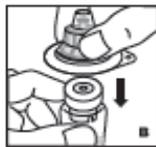
Siempre trabaje sobre una superficie limpia y lávese las manos antes de realizar el siguiente procedimiento. Utilice únicamente los componentes para reconstitución y administración que se suministran con cada envase de Kogenate FS.

Si un envase está abierto o dañado, no utilice este componente. Si no se pueden utilizar estos componentes, comuníquese con su proveedor sanitario. Si tiene preguntas sobre Kogenate FS, póngase en contacto con Bayer al 1-888-84-BAYER (1-888-842-2937).

1. Entibie el diluyente sin abrir y el concentrado hasta una temperatura que no supere los 37 °C/99 °F.
2. Quite la tapa protectora del vial (A). Limpie asépticamente el tapón de caucho con alcohol, con cuidado para no manipular el tapón de caucho.



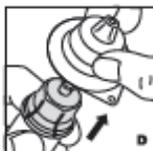
3. Coloque el vial del producto sobre una superficie firme antideslizante. Despegue el revestimiento de papel de la cubierta plástica del adaptador del vial. **No saque el adaptador de la cubierta plástica.** Sujete la cubierta del adaptador, colóquela sobre el vial del producto y presiónela firmemente (B). El adaptador se encajará sobre la tapa del vial. **No saque la cubierta del adaptador en este paso.**



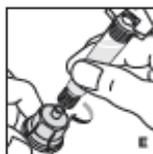
4. Sosteniendo la jeringuilla por el cilindro, saque la tapa de la jeringuilla de la punta (C). **No toque la punta de la jeringuilla con la mano ni con ninguna superficie.** Deje la jeringuilla a un costado para utilizarla posteriormente.



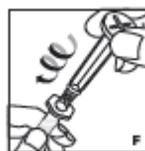
5. A continuación saque la cubierta del adaptador y deséchela (D).



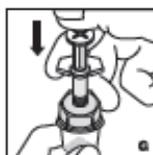
6. Conecte la jeringuilla prellenada al adaptador del vial roscado girándola en el sentido de las agujas del reloj (E).



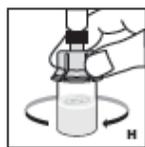
7. Tome la varilla del émbolo por la placa superior. **Evite tocar los lados y las roscas de la varilla del émbolo.** Enrosque inmediatamente la varilla del émbolo girándola firmemente en el sentido de las agujas del reloj en el tapón de caucho roscado de la jeringuilla (F).



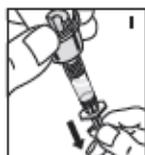
8. Inyecte el diluyente empujando lentamente la varilla del émbolo (G).



9. Mezcle el vial por rotación suave hasta que el material se disuelva (H). **No agite el vial.** Asegúrese de que el polvo se disuelva totalmente. **No utilice soluciones que contengan partículas visibles o que estén turbias.**



10. Extraiga la solución hacia la jeringuilla sosteniendo el vial en un extremo por encima del adaptador del vial y la jeringuilla (I); luego tire de la varilla del émbolo lentamente y con suavidad. Asegúrese de aspirar a la jeringuilla todo el contenido del vial.



11. Con la varilla del émbolo en su sitio, saque la jeringuilla del adaptador del vial (este debe permanecer conectado al vial). Conecte la jeringuilla al juego de administración proporcionado e inyecte por vía intravenosa (J). **NOTA:** Siga las instrucciones del juego de administración proporcionado.



12. Si el mismo paciente recibirá más de un frasco, reconstituya cada frasco con la jeringuilla de diluyente proporcionada y luego combine las soluciones en una jeringuilla más grande (no se proporciona) y adminístrela de la forma habitual.

Velocidad de administración

Generalmente, se puede infundir toda la dosis de Kogenate FS en un lapso de 1 a 15 minutos. Sin embargo, su proveedor sanitario determinará la velocidad de administración que sea mejor para usted.

Recursos de Bayer disponibles para el paciente:

Para informar reacciones adversas, póngase en contacto con:

Bayer Medical Communications 1-888-84-BAYER (1-888-842-2937)

Póngase en contacto con Bayer para recibir información adicional sobre el producto:

Servicio al cliente de Kogenate FS 1-888-606-3780

Línea de ayuda de Bayer Reimbursement 1-800-288-8374

Para obtener más información, visite www.kogenatefs.com

Bayer HealthCare LLC
Whippany, NJ 07981 USA

Licencia de EE. UU. n.º 8

(Titular de la licencia: Bayer Corporation)

<http://www.kogenatefs.com/>

6709704MS1