

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

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 sistemática 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 sistemática para reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en adultos con hemofilia A.

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

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).

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 sistemática en adultos: 25 unidades por kg tres veces por semana (2.1).

Para la profilaxis sistemática 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).

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

- Es posible que surjan reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. Si llegan a aparecer síntomas, debe interrumpirse el tratamiento con Kogenate FS y administrarse un tratamiento adecuado (5.1).
- En pacientes que reciben productos que contienen factor VIII, incluido Kogenate FS, se pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes de la actividad. Si no se obtienen los niveles previstos de actividad del factor VIII en plasma, o si no se controla la hemorragia con la dosis prevista, se debe realizar un ensayo de determinación 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 vigilar 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 a dispositivos de acceso venoso central (CVAD).

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Bayer HealthCare al 1-888-842-2937 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo: no hay datos en seres humanos ni en animales. Solo debe usarse si es claramente necesario (8.1).
- 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 para ver INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES y la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA.

Revisado: 5/2016

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 vigilancia

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 Trabajo de parto y parto
- 8.3 Madres lactantes
- 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 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A PACIENTES

* No figuran las secciones o subsecciones omitidas de 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 sistemática 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 sistemática 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 el 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 del nivel del factor VIII *in vivo*, expresado como UI/dl (o % de lo normal) puede calcularse por medio de las siguientes fórmulas:

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).

o

UI/dl (o % de lo normal) = dosis total (UI)/peso corporal (kg) x 2 [UI/dl]/[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 y prevención de episodios hemorrágicos

En la tabla 1 se describen las pautas posológicas 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 igual o 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	Dosis inicial: 40 – 50 Repetir la dosis: 20 - 25	8 - 12	Hasta que se resuelva la hemorragia.

Manejo perioperatorio de hemorragias

En la tabla 2 se brindan las pautas posológicas 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 igual o 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 complete la cicatrización.

Profilaxis sistemática en adultos

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

Profilaxis sistemática en niños

La dosis recomendada para la profilaxis sistemática 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, como 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.

Si tiene preguntas sobre el manejo, la reconstitución y la administración de Kogenate FS, llame a Bayer Medical Communications al 1-888-84-BAYER (1-888-842-2937).

Para obtener instrucciones, los pacientes deben seguir las recomendaciones incluidas en la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA.

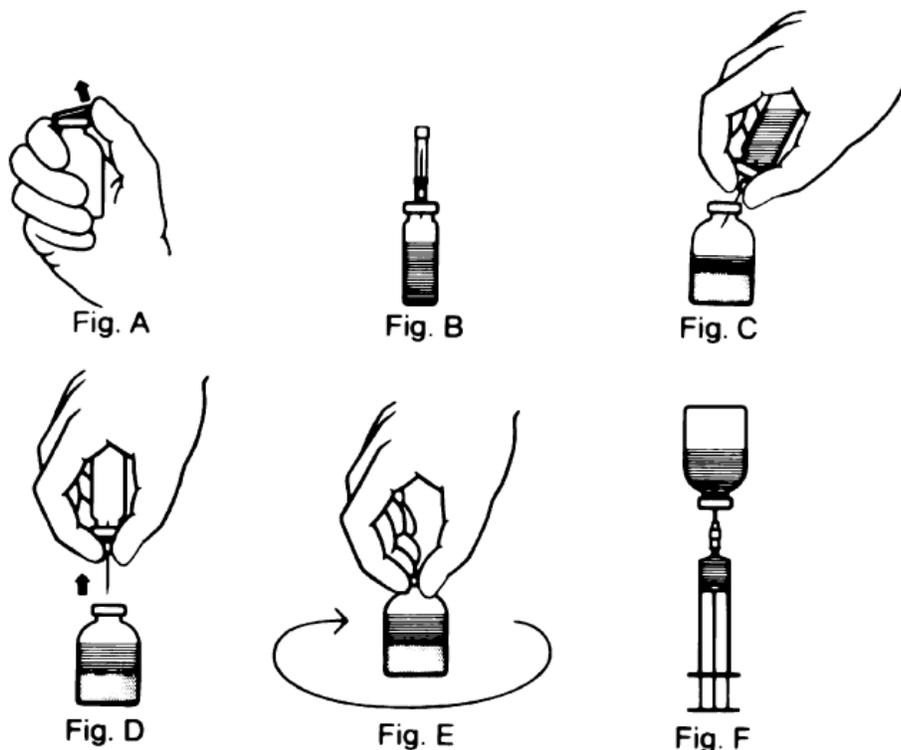
Los procedimientos indicados a continuación se proporcionan a modo de pautas generales para la reconstitución de Kogenate FS.

- Trabaje sobre una superficie limpia y lávese muy bien las manos con agua tibia y jabón antes de realizar los procedimientos.
- Reconstituya el producto con los componentes suministrados en cada envase. No utilice ningún componente del envase que esté abierto o dañado.
- Filtre el producto reconstituido para eliminar las posibles partículas presentes en la solución. La filtración puede efectuarse siguiendo los pasos para la reconstitución que se describen a continuación.

Transferencia al vacío y reconstitución

1. Prepare el producto en condiciones asépticas.
2. Entibie el diluyente sin abrir y el concentrado hasta una temperatura que no supere los 37 °C/99 °F.
3. Después de quitar las tapas plásticas abatibles (fig. A), limpie asépticamente los tapones de caucho de ambos viales con alcohol, con cuidado de no manipular el tapón de caucho.
4. Quite la tapa protectora de un extremo del cartucho plástico de la aguja para transferencia y penetre el tapón del vial del diluyente (fig. B).
5. Quite el resto de la tapa protectora, invierta el vial del diluyente y penetre el sello de caucho del vial del concentrado (fig. C) con la aguja en ángulo.
6. El efecto del vacío atraerá el diluyente hacia el vial del concentrado. Sostenga el vial del diluyente en ángulo respecto al vial del concentrado a fin de dirigir el chorro de diluyente contra la pared del vial del concentrado (fig. C). Evite generar demasiada espuma. Si el diluyente no es atraído al interior del vial, significa que el vacío es insuficiente y el producto no debe ser utilizado.
7. Después de quitar el vial del diluyente y la aguja de transferencia (fig. D), haga girar el vial suavemente hasta que el contenido esté completamente homogéneo; evite generar demasiada espuma (fig. E).
8. Limpie el tapón del vial de Kogenate FS reconstituido con un hisopo con alcohol. Déjelo secar al aire.

9. Una vez que el concentrado en polvo esté totalmente disuelto, transfiera la solución hacia la jeringa mediante la aguja filtradora que se suministra en el envase (fig. F). Cambie la aguja filtradora por el juego de administración que se suministra e inyecte por vía intravenosa.
10. Si el mismo paciente debe recibir más de un vial, se puede transferir el contenido de los dos viales a la misma jeringa mediante una aguja filtradora diferente y nueva antes de conectarla a la aguja para venopunción.



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 en un plazo de 3 horas.
- Administre Kogenate FS con el juego de administración suministrado con el producto, ya que tiene incorporado un filtro en línea. En las situaciones en que no pueda emplearse el juego de administración suministrado (p. ej., cuando se vaya a infundir hacia una vía periférica o central), utilice un filtro diferente que sea compatible con Kogenate FS.

NOTA: No utilice el juego de administración suministrado con el producto para extraer sangre, dado que contiene un filtro en línea. Cuando deba extraerse sangre antes de una infusión, utilice un juego de administración que no tenga filtro; luego, infunda Kogenate FS a través de un filtro de inyección. Si tiene preguntas sobre los otros filtros compatibles, llame a Bayer Medical Communications al 1-888-84-BAYER (1-888-842-2937).

- Administre Kogenate FS en el transcurso de 1 a 15 minutos. 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 en forma de polvo liofilizado envasado 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, histidina, 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 comunicado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxia, con Kogenate FS. Los síntomas notificados 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 (MuIgG) y proteínas de hámster (BHK) [*consulte Descripción (1)*]. 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 vigilar 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 previstos de actividad del factor VIII en plasma, o si no se detiene la hemorragia con una dosis prevista, deberá realizarse un ensayo de determinación 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 presentar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos.

5.4 Pruebas de laboratorio de vigilancia

- 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 previstos de actividad del factor VIII en plasma o si no se detiene la hemorragia con la dosis prevista de Kogenate FS, use unidades Bethesda (UB) para valorar los inhibidores.
 - Si la concentración del inhibidor es inferior a 10 UB por ml, la administración de concentrado adicional de Kogenate FS puede neutralizarlo y permitir una respuesta hemostática adecuada.
 - Si las concentraciones de inhibidores son superiores a 10 UB por ml, quizás no pueda alcanzarse una hemostasia adecuada. La concentración del inhibidor puede aumentar después de la infusión de Kogenate FS como resultado de una reacción anamnésica al

factor VIII. El tratamiento a demanda y 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 Kogenate FS son reacciones sistémicas de hipersensibilidad, incluidas reacciones broncoespasmódicas y/o hipotensión y anafilaxia, así como el desarrollo de inhibidores en altas concentraciones 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 los 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 PTP, se comunicaron 24 reacciones adversas durante el transcurso de 24,936 infusiones.

En la tabla 3 a continuación se enumeran las reacciones adversas comunicadas por $\geq 4\%$ de los pacientes.

Tabla 3 Reacciones adversas (RA) en pacientes tratados previamente con una frecuencia $\geq 4\%$ (intervalo 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 afecciones en el sitio de la 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.

En la tabla 4 a continuación se enumeran las reacciones adversas comunicadas por $\geq 4\%$ de los pacientes.

Tabla 4 Reacciones adversas (RA) en pacientes no tratados previamente y en pacientes con tratamiento mínimo con una frecuencia $\geq 4\%$ (intervalo de edad: 2–27 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 afecciones en el sitio de la 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 sistemática o tratamiento episódico potenciado durante 5.5 años, 46 de los 65 pacientes aleatorizados experimentaron eventos adversos durante el transcurso 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 con profilaxis N = 32 RA (%)	Grupo con tratamiento episódico potenciado N = 33 RA (%)
Procedimientos quirúrgicos y médicos	Cateterismo venoso central, retiro del catéter	19 (59%)	18 (55%) [‡]
Infecciones e infestaciones	Infección de la vía central	6 (19%)	6 (18%)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	Fiebre	1 (3%)	4 (12%)
SOC = Clase de órgano o sistema			

[‡] A tres pacientes del grupo con tratamiento episódico potenciado se les retiró el catéter.

Inmunogenicidad

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 con alto valor¹ (> 5 UB) y 3 fueron inhibidores con bajo valor. 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 se observó la aparición de inhibidores *de novo* en 8 de 64 pacientes con valores iniciales negativos (12.5%); 2 pacientes desarrollaron altas concentraciones¹ (> 5 UB) y fueron retirados del estudio. Seis pacientes presentaron bajas concentraciones de inhibidores. 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, como 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 con 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

Categoría C de riesgo en el embarazo.

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. Kogenate FS debe administrarse a una mujer embarazada solo si es claramente necesario.

8.2 Trabajo de parto y parto

No hay información disponible sobre el efecto de una terapia sustitutiva de factor VIII en el trabajo de parto y el parto. Kogenate FS debe usarse únicamente si es clínicamente necesario.

8.3 Madres lactantes

Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana, se debe tener cuidado si se administra Kogenate FS a mujeres lactantes.

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 en el aclaramiento se debe tener en cuenta al determinar la posología o controlar los niveles del factor VIII en la población pediátrica [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

Se ha observado que el tratamiento profiláctico sistemático 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 > 2.5–16 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 de origen animal. Kogenate FS es una glicoproteína purificada que consta de múltiples péptidos, incluida una subunidad de 80 kD y diversas extensiones de la subunidad de 90 kD. Tiene la misma actividad biológica que el factor VIII obtenido 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 inactivación de virus con solvente/detergente, además de la utilización de métodos de purificación por cromatografía de 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 (EET), considerado como modelo para los agentes de la vECJ y la ECJ.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 ese modelo experimental de la EET. Los pasos de la reducción de la EET incluyen el paso de separación de la fracción II + III para la HPPS (6.0 log₁₀) y un paso de cromatografía de intercambio aniónico (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 250 UI, 500 UI, 1000 UI	Tamaños normales de viales 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/excipientes inactivos que el producto final también contiene.

Tabla 7 Excipientes/ingredientes inactivos

Excipiente/ingrediente inactivo	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 repone 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 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 y aleatorizado con el producto predecesor KOGENATE administrado en 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
	Farmacocinética inicial (Media ± DE)	Farmacocinética en la semana 24 (media ± DE)	Referencia (media ± DE)
AUC (UI•h/dl)	1588.05 ± 344.32	1487.08 ± 381.73	1879.02 ± 412.32
C _{máx} (UI/dl)	114.95 ± 20.19	109.42 ± 20.09	127.40 ± 33.21
Semivida (h)	13.74 ± 1.82	14.60 ± 4.38	14.07 ± 2.62
Recuperación <i>in vivo</i> (UI/dl / UI/kg)	2.20 ± 0.34	2.11 ± 0.37	2.43 ± 0.60

La farmacocinética de Kogenate FS se investigó en PTP pediátricos (de 4.4 a 18.1 años de edad; promedio de edad: 12 años).¹³ Los parámetros farmacocinéticos en niños, en comparación con adultos, muestran diferencias: 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 o 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 ninguna mutación inversa ni aberraciones cromosómicas en dosis mucho mayores que la dosis clínica máxima prevista. La evaluación *in vivo* con el producto predecesor en animales, utilizando dosis que oscilaron entre 10 y 40 veces el máximo clínico previsto, también indicó que el producto predecesor no posee 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 el restablecimiento seguro 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 ($\leq 2\%$ 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 a 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. Se practicaron tanto cirugías menores como mayores: 16 y 25, respectivamente. El cirujano a cargo evaluó la eficacia de acuerdo con una comparación de la pérdida de sangre estimada sobre la base de 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 prevista), “bueno” (pérdida de sangre según lo previsto), “moderado” (mayor pérdida de sangre de la prevista) 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 pacientes expuestos durante 4 días o menos) tratados con un total de 9,419 infusiones de Kogenate FS y con seguimientos 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. Se practicaron tanto cirugías menores como 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 anteriormente 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 sistemática con Kogenate FS frente a su utilización a demanda en la frecuencia de las hemorragias en adultos y adolescentes incluyó a 84 PTP con hemofilia A grave (nivel de FVIII < 1 UI/dl), de 15 a 50 años de edad. 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 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 una mediana de seguimiento 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: edad, antecedentes de hemorragias y presencia o ausencia de articulaciones afectadas. El cociente de la media de la frecuencia de hemorragias 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; esto 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 y 2 en el grupo de profilaxis. La mediana anualizada del índice de hemorragias (hemorragias/sujetos/año) en el grupo a demanda fue 33 y 0 (cero) en el grupo de profilaxis. La mayoría de las hemorragias afectaron 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 y 0 (cero) en el grupo de profilaxis. El promedio anualizado del índice de hemorragias en articulaciones fue 29 en el grupo de tratamiento a demanda y 2 en el grupo de profilaxis.

De los 42 (52%) sujetos que recibieron profilaxis, 22 no presentaron hemorragias y 12 (29%) presentaron solamente 1 o 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 mediana de la dosis por profilaxis/infusión fue de 26 unidades por kg.

Profilaxis en niños para la reducción del riesgo de daño articular

Se observó a un total de 65 niños varones menores de 30 meses de edad con hemofilia A grave (nivel de factor VIII ≤ 2 UI/dl), con ≤ 2 hemorragias en cada articulación de referencia 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 (tratamiento episódico potenciado; $n = 33$). El daño articular se evaluó mediante 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 de referencia) fue significativamente más bajo desde el punto de vista estadístico ($p = 0.002$) para los sujetos que recibieron tratamiento profiláctico (7%) que para los sujetos que recibieron tratamiento episódico (42%). Esto corresponde a 6.29 veces el riesgo relativo de daño articular para los sujetos tratados con tratamiento episódico potenciado en comparación con la profilaxis. La proporción media de hemorragias en las articulaciones de referencias en los sujetos en tratamiento episódico 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 episódico 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 sin lesiones que aquellas en el grupo de tratamiento 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 de referencia que mostraron la mayor frecuencia de episodios 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 en las evaluaciones 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 importante 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 habitualmente para la evaluación del daño articular en hemofílicos. El daño articular se definió como el daño al hueso y/o cartilago, incluidos quistes subcondrales, erosiones y pérdida de cartilago 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. Se utilizó la lectura concordante de dos de los tres lectores para los fines del análisis.

Tabla 10 Sujetos con daño articular (sujetos con datos disponibles al inicio del estudio y en el momento de la cuantificación del criterio de valoración)

Evaluación para la cuantificación del criterio de valoración	Profilaxis		Tratamiento episódico		Valor de <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 de referencia con determinado tratamiento en comparación con el otro tratamiento.

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

15 REFERENCIAS

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kasper CK: Complications of hemophilia A treatment: factor VIII inhibitors. *Ann NY Acad Sci* 614:97-105, 1991.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, Lillicrap 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 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Presentación

Kogenate FS está disponible en forma de kit en viales de vidrio para un solo uso en los tamaños indicados a continuación. El kit también incluye un volumen adecuado de agua estéril para inyección, USP, una aguja para transferencia de doble extremo, una aguja filtradora y un juego de administración.

Número NDC del kit	Actividad aproximada del factor FVIII (UI)	Diluyente (ml)
0026-3782-20	250	2.5
0026-3783-30	500	2.5
0026-3785-50	1000	2.5
0026-3786-60	2000	5.0
0026-3787-70	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.

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

Almacenamiento y manejo

Producto como se envasa para la venta

- Almacene Kogenate FS a temperaturas entre +2 °C y +8 °C (36 °F a 46 °F) hasta por 30 meses a partir de la fecha de fabricación. Dentro de este período, Kogenate FS puede almacenarse por un período de hasta 12 meses a temperaturas de hasta +25 °C o 77 °F.
- Debe registrarse claramente en la caja sin abrir la fecha en que el producto comenzó a almacenarse a temperatura ambiente. 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 impresa 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 guarde 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 en las próximas 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 profesional de la salud.
- Se han notificado 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 dejen de usar el producto si se presentan estos síntomas y que busquen tratamiento de urgencia inmediato con medidas de reanimación tales como la administración de epinefrina y oxígeno.
- En cualquier momento del tratamiento de un paciente con hemofilia A pueden formarse inhibidores. 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 al tratamiento sustitutivo del factor VIII, ya que esto puede ser una manifestación de un inhibidor.
- Aconseje a los pacientes que consulten con su profesional de la salud antes de viajar. Asimismo, aconséjeles que al viajar lleven consigo una provisión suficiente 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 información importante sobre Kogenate FS. Léalo atentamente antes de usar este medicamento. Esta información no reemplaza el diálogo con su profesional de la salud ni incluye toda la información importante sobre Kogenate FS. Si tiene alguna pregunta después de leerlo, consulte con su profesional de la salud.

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

¿Qué es Kogenate FS?

Kogenate FS es un medicamento usado para reponer 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 impide que la sangre se coagule normalmente.

Kogenate FS se usa para tratar y controlar las hemorragias en adultos y niños con hemofilia A. Su profesional de la salud le puede dar Kogenate FS si se somete a una operación. Kogenate FS puede reducir la cantidad de episodios hemorrágicos cuando se usa regularmente (profilaxis). Kogenate FS 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:

- le tiene alergia a los roedores (como ratones y hámsteres);

- le tiene alergia a cualquier ingrediente de Kogenate FS.

Informe a su profesional de la salud si está embarazada o amamantando porque Kogenate FS puede no ser adecuado para usted.

¿Qué debo decirle a mi profesional de la salud antes de usar Kogenate FS?

Informe a su profesional de la salud acerca de todas sus afecciones médicas.

Informe a su profesional de la salud 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 profesional de la salud si le han dicho que tiene una enfermedad del corazón o corre el riesgo de tenerla.

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

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Kogenate FS?

Es posible sufrir una reacción alérgica a Kogenate FS. Llame a su profesional de la salud 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 profesional de la salud para asegurarse de que se le haga una vigilancia estricta 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 profesional de la salud sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

En los niños pequeños puede ser difícil encontrar las venas para las inyecciones. Cuando se requieren inyecciones frecuentes, el profesional de la salud de su hijo podría proponer que se le implante quirúrgicamente un dispositivo debajo de la piel para facilitar el acceso al torrente sanguíneo. Estos dispositivos pueden provocar infecciones.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles con Kogenate FS. Puede pedir a su profesional de la salud información dirigida a los profesionales de la salud.

¿Cómo debo almacenar Kogenate FS?

No congele Kogenate FS.

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

Debe registrarse claramente en la caja sin abrir la fecha en que el producto comenzó a almacenarse a temperatura ambiente. 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. Guarde 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 tratar un trastorno para el cual no haya sido recetado. No comparta Kogenate FS con otras personas, ni siquiera 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 profesional de la salud. Puede pedir a su profesional de la salud o farmacéutico la información sobre Kogenate FS dirigida a los profesionales de la salud.

Instrucciones de uso

¿Cómo debo usar Kogenate FS?

No intente administrarse usted mismo la infusión a menos que su profesional de la salud 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 que le dé su profesional de la salud. Los pasos que se indican a continuación son pautas generales para usar Kogenate FS. Si tiene dudas acerca de los procedimientos, llame a su profesional de la salud antes del uso.

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

Su profesional de la salud le recetará la dosis que debe recibir.

Es posible que su profesional de la salud necesite hacerle análisis de sangre de vez en cuando.

Hable con su profesional de la salud antes de viajar. Planifique llevar consigo una cantidad suficiente de Kogenate FS que alcance para su tratamiento durante este período.

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

Reconstitución y uso de Kogenate FS

Trabaje siempre 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 estos componentes no se pueden utilizar, comuníquese con su profesional de la salud. Si tiene preguntas sobre Kogenate FS, llame a 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. Después de quitar las tapas plásticas abatibles (fig. A), limpie los tapones de caucho de ambos viales con alcohol. Tenga cuidado de no tocar el tapón de caucho.



Fig. A

3. Quite la tapa de un extremo del cartucho plástico de la aguja para transferencia e inserte esta en el tapón del frasco de diluyente (fig. B).



Fig. B

4. Quite el resto de la tapa del cartucho de la aguja. Sostenga el frasco de diluyente boca abajo. Inserte la aguja en ángulo a través del sello de goma del frasco que contiene el concentrado (fig. C).



Fig. C

5. El efecto del vacío atraerá el diluyente hacia el frasco del concentrado. Sostenga el frasco del diluyente en ángulo respecto al frasco del concentrado a fin de dirigir el chorro de diluyente contra la pared del frasco del concentrado (fig. C). Evite generar demasiada espuma. Si el diluyente no entra al frasco, el producto no debe ser utilizado.

6. Quite el frasco de diluyente y la aguja de transferencia (fig. D). Haga girar el frasco suavemente hasta que el líquido para infusión Kogenate FS esté completamente homogéneo. Tenga cuidado de no generar espuma (fig. E). Deseche el líquido si está turbio, no es del color correcto o si contiene partículas.

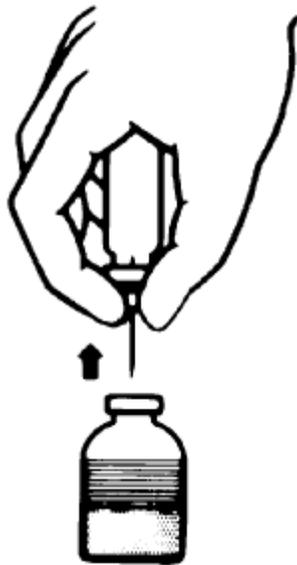


Fig. D

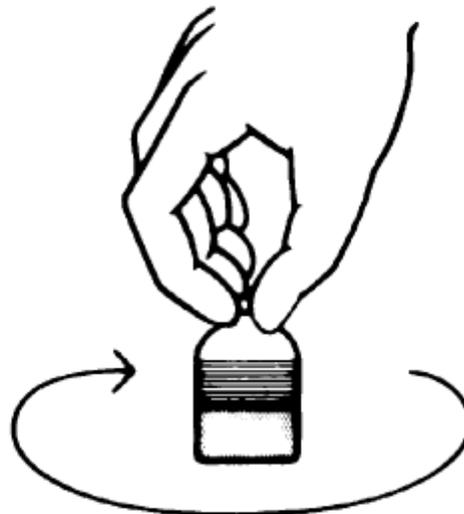


Fig. E

7. Limpie el tapón del líquido para infusión Kogenate FS con una toallita con alcohol. Déjelo secar al aire.

8. Mediante la aguja filtradora del equipo de infusión, pase el líquido para infusión a la jeringa (fig. F). Cambie la aguja filtradora por la aguja para venopunción suministrada en el equipo de infusión y siga las instrucciones específicas para la infusión incluidas en el folleto adjunto al equipo de infusión.



Fig. F

9. Si el mismo paciente debe recibir más de un frasco para una infusión, se puede transferir el contenido de los dos frascos de líquido para infusión a la misma jeringa mediante agujas filtradoras diferentes y nuevas antes de conectar la aguja para venopunción.

Velocidad de administración

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

Recursos de Bayer disponibles para el paciente:

Para notificar 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 en EE. UU. n.º 8

(Titular de la licencia: Bayer Corporation)

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

6906202MS