

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

KOGENATE Bayer 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable
KOGENATE Bayer 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
KOGENATE Bayer 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
KOGENATE Bayer 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
KOGENATE Bayer 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene nominalmente 250/500/1000/2000/3000 UI de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).

El factor VIII de coagulación humano se produce mediante técnicas de ADN recombinante (ADN r) en células de riñón de crías de hámster que contienen el gen del factor VIII humano.

- Después de la reconstitución, 1 ml de KOGENATE Bayer 250 UI contiene aproximadamente 100 UI (250 UI/2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).
- Después de la reconstitución, 1 ml de KOGENATE Bayer 500 UI contiene aproximadamente 200 UI (500 UI/2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).
- Después de la reconstitución, 1 ml de KOGENATE Bayer 1000 UI contiene aproximadamente 400 UI (1000 UI/2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).
- Después de la reconstitución, 1 ml de KOGENATE Bayer 2000 UI contiene aproximadamente 400 UI (2000 UI/5 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).
- Después de la reconstitución, 1 ml de KOGENATE Bayer 3000 UI contiene aproximadamente 600 UI (3000 UI/5 ml) de factor VIII de coagulación humano (DCI: octocog alfa).

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo de coagulación en una etapa, en comparación con el estándar Mega de la FDA, que ha sido calibrado frente al estándar de la OMS en Unidades Internacionales (UI).

La actividad específica de KOGENATE Bayer es, aproximadamente, de 4000 UI/mg de proteína.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable (sistema Bio-Set).

Polvo: polvo suelto o sólido friable de color blanco o ligeramente amarillento.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables, solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII). Este medicamento no contiene factor de von Willebrand y por lo tanto no está indicado en la enfermedad de von Willebrand.

Este medicamento está indicado en adultos, adolescentes y niños de cualquier edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe realizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar actual de la OMS para medicamentos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se puede expresar en porcentaje (referido al plasma humano normal) o bien, en Unidades Internacionales (referido al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 1,5% - 2,5% de la actividad normal. La dosis requerida se determina utilizando las fórmulas siguientes:

- I. $UI \text{ requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor VIII (\% del normal)} \times 0,5$
- II. $\text{Aumento previsto del factor VIII (\% del normal)} = \frac{2 \times UI \text{ administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento sustitutivo se debe individualizar según las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, localización e intensidad de la hemorragia, presencia de inhibidores y del nivel deseado de Factor VIII).

La tabla siguiente proporciona una guía de los niveles sanguíneos mínimos de factor VIII en diferentes situaciones clínicas. En el caso de las hemorragias que aparecen en la lista, el nivel de actividad del factor VIII no podrá ser inferior al nivel indicado (en % del normal), en el período correspondiente:

Tabla 1: Guía de dosificación en episodios de sangrado y cirugía.

Grado de la hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización de la herida
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más, hasta que el dolor y discapacidad se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital (como sangrado intracraneal, de garganta, sangrado gastrointestinal grave)	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
<i>Menor</i> Incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización.
<i>Mayor</i>	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	a) Como dosis en bolo Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida; después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dl). b) Como perfusión continua Aumentar la actividad del factor VIII antes de la cirugía con una dosis de carga como perfusión e inmediatamente continuar con una perfusión continua (en UI/kg/h) ajustándola al aclaramiento diario del paciente y al nivel de factor VIII requerido durante un mínimo de 7 días.

La cantidad y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual. En determinadas circunstancias se pueden requerir cantidades superiores a las calculadas, especialmente en el caso de la dosis inicial.

Durante el tratamiento se recomienda controlar el nivel de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia con la que se debe repetir la perfusión. En el caso concreto de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución

mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático). La respuesta individual de cada paciente frente al factor VIII puede variar y presentar semividas y recuperaciones diferentes.

Perfusión continua

Para el cálculo de la velocidad de perfusión inicial, el aclaramiento se puede obtener realizando una curva de eliminación previa a la cirugía o bien empezar con un valor promedio (3,0-3,5 ml/kg/h) y después ajustar en función del paciente.

Velocidad de perfusión (en UI/kg/h) = Aclaramiento (en ml/h/kg) x nivel deseado de factor VIII (en UI/ml)

Durante la perfusión continua se ha demostrado la estabilidad clínica e *in vitro* empleando bombas ambulatorias con un reservorio de PVC. KOGENATE Bayer contiene un nivel bajo de polisorbato 80 como excipiente, del cual se sabe que incrementa la tasa de extracción del di- (2-etilhexil) ftalato (DEHF) de los materiales de PVC. Este aspecto se debe tener en cuenta en la administración por perfusión continua.

Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo para prevenir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de KOGENATE Bayer por kg de peso corporal, a intervalos de 2 a 3 días.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, puede ser necesario un intervalo de dosis más corto o dosis mayores.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de KOGENATE Bayer en niños de todas las edades. Se han obtenido datos de ensayos clínicos en 61 niños menores de 6 años y datos de estudios no intervencionales en niños de todas las edades.

Pacientes con inhibidores

Se debe controlar en los pacientes el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. Si el inhibidor está presente en niveles inferiores a 10 Unidades Bethesda (U.B.) por ml, la administración adicional de factor VIII de coagulación de origen recombinante puede neutralizarlo y permitir el tratamiento continuado clínicamente eficaz con KOGENATE Bayer. No obstante, en presencia de un inhibidor, las dosis requeridas son variables y se deben ajustar a la respuesta clínica, y a los valores de la actividad plasmática de factor VIII que se observen. En pacientes con títulos de inhibidores superiores a 10 U.B. o con una respuesta anamnésica alta deberá considerarse la utilización del concentrado de complejo protrombínico (activado) (CCPa) o de preparados de factor VII activado recombinante (rFVIIa). Estos tratamientos deberán ser dirigidos por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes hemofílicos.

Forma de administración

Vía intravenosa.

KOGENATE Bayer se debe administrar por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de inyección: 2 ml/min).

Perfusión continua

KOGENATE Bayer se puede administrar mediante perfusión continua. La velocidad de perfusión debe calcularse en función del aclaramiento y del nivel deseado de FVIII.

Ejemplo: para un paciente de 75 Kg con un aclaramiento de 3 ml/Kg/h, la velocidad de perfusión inicial debería ser de 3 UI/Kg/h para obtener un nivel de FVIII del 100%. Para el cálculo de los ml/hora, multiplicar la velocidad de perfusión en UI/Kg/h por los Kg de peso corporal/concentración de la solución (UI/ml).

Tabla 2: Ejemplo para el cálculo de la velocidad de perfusión en la perfusión continua después del bolo inicial:	Nivel plasmático requerido de FVIII	Velocidad de perfusión UI/h/kg	Velocidad de perfusión para un paciente de 75 Kg ml/h		
Aclaramiento: 3 ml/h/kg			Concentraciones de la solución de FVIIIr 100 UI/ml 200 UI/ml 400 UI/ml		
	100 % (1 UI/ml)	3,0	2,25	1,125	0,56
	60% (0,6 UI/ml)	1,8	1,35	0,68	0,34
	40% (0,4 UI/ml)	1,2	0,9	0,45	0,225

Se puede requerir una mayor velocidad de perfusión en situaciones de aclaramiento acelerado durante hemorragias importantes o en caso de daño tisular extenso durante intervenciones quirúrgicas.

Transcurridas las 24 horas iniciales de perfusión continua, se debe recalcular el aclaramiento a diario por medio de la ecuación del estado estacionario con el nivel medido de FVIII y la velocidad de perfusión, utilizando la siguiente ecuación:

Aclaramiento = velocidad de perfusión/nivel de FVIII real.

Durante la perfusión continua, las bolsas de perfusión se deben cambiar cada 24 horas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6 y el prospecto.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Reacciones alérgicas conocidas a las proteínas de ratón o hámster.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con la administración del KOGENATE Bayer. Este medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y hámster, así como proteínas de origen humano distintas del factor VIII (ver sección 5.1).

Si se producen síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten con su médico.

Se debe informar a los pacientes de los signos precoces de reacciones de hipersensibilidad, tales como ronchas, náuseas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, y se cuantifican en Unidades Bethesda (U.B.) por ml de plasma mediante el análisis modificado. El riesgo de desarrollo de inhibidores está correlacionado con la exposición al factor VIII y con factores genéticos entre otros, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de tratamiento. Los inhibidores raramente se forman después de los primeros 100 días de tratamiento.

Se han observado casos recurrentes de inhibidores (con título bajo), después de cambiar de un Factor VIII a otro en los pacientes que tienen un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por consiguiente, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores tras cambiar de un medicamento a otro.

En general, todos los pacientes tratados con medicamentos con factor VIII de la coagulación deben ser controlados cuidadosamente mediante observación clínica y pruebas de laboratorio adecuadas para determinar la presencia de inhibidores.

Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas de la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con niveles elevados de inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser eficaz y se deben contemplar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe correr a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y en los inhibidores del factor VIII.

Perfusión continua

En un ensayo clínico sobre el uso de la perfusión continua en cirugía, se utilizó como en cualquier perfusión intravenosa prolongada, heparina para prevenir una tromboflebitis en la zona de perfusión.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Episodios cardiovasculares

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de padecer un episodio cardiovascular que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII.

Si hay factores de riesgo cardiovascular, el aumento de los niveles de factor VIII que se produce tras la administración puede situar al paciente, por lo menos, con el mismo riesgo de oclusión de un vaso o de padecer un infarto de miocardio que el del resto de la población no hemofílica. Por consiguiente, se debe evaluar y controlar la presencia de factores de riesgo cardíaco en los pacientes.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Registro

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre KOGENATE Bayer a un paciente, se registre el nombre del medicamento y su número de lote con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de KOGENATE Bayer con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con KOGENATE Bayer.

Embarazo y lactancia

Puesto que la hemofilia A es excepcional en mujeres, no se dispone de experiencia sobre el uso de KOGENATE Bayer durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por consiguiente, KOGENATE Bayer sólo se utilizará durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Fertilidad

No se dispone de información relativa a la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de KOGENATE Bayer sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que puede incluir angioedema, quemazón y escozor en el lugar de perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancia) con productos con factor VIII recombinante y en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluso shock). Concretamente, las reacciones de tipo dérmico pueden ser frecuentes, pero su progreso a anafilaxia grave (incluso shock) se considera raro.

Los pacientes con hemofilia A pueden formar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. La afección se puede manifestar como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un médico especialista en hemofilia.

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC y término preferente).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: Muy frecuentes: ($\geq 1/10$), Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras: ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas al medicamento

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras / no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Formación de inhibidores del FVIII (notificada en los PUPs y MTPs)*		Formación de inhibidores del FVIII (notificada en PTP en ensayos clínicos y estudios post-comercialización)*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción local en el lugar de la perfusión		Reacción febril relacionada con la perfusión (fiebre)	
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones dermatológicas por hipersensibilidad (prurito, urticaria, eritema)		Reacciones sistémicas de hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica, náuseas, alteración de la presión arterial, mareo)	
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia

PUPs = pacientes sin tratamiento anterior.

PTPs = pacientes con tratamiento anterior.

MTPs = pacientes mínimamente tratados.

*Ver sección a continuación.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Desarrollo de inhibidores

Se ha notificado el desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados y tratados previamente (PUPs / PTPs) (ver sección 4.4).

KOGENATE Bayer se ha utilizado en ensayos clínicos para el tratamiento de episodios hemorrágicos en 37 pacientes no tratados previamente (PUPs) y 23 pacientes pediátricos mínimamente tratados (MTPs, definidos como aquellos pacientes con ≤ 4 días de exposición al tratamiento) con FVIII:C residual \leq de 2 UI/dl. Cinco de los 37 PUPs (14%) y 4 de los 23 MTPs (17%) tratados con KOGENATE Bayer desarrollaron inhibidores durante los primeros 20 días de exposición. En general, 9 de 60 (15%) desarrollaron inhibidores. Un paciente se perdió en el seguimiento y otro paciente desarrolló un título bajo de inhibidores durante el seguimiento posterior al estudio.

En un estudio observacional en pacientes con hemofilia A grave no tratados previamente, la incidencia de desarrollo de inhibidores fue de 64/183 (37,7%) con KOGENATE Bayer (tras un seguimiento de hasta 75 días de exposición).

En ensayos clínicos con 73 pacientes tratados previamente (PTPs, definidos como aquellos pacientes con ≥ 100 días de exposición al tratamiento), no se observaron inhibidores de novo tras un seguimiento durante 4 años.

En amplios estudios observacionales post-comercialización con más de 1.000 pacientes tratados con KOGENATE Bayer, se observó que menos del 0,2% de los pacientes tratados previamente (PTPs) habían desarrollado inhibidores de-novo.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales que en todos los grupos de población salvo en cuanto a la formación de inhibidores.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis con factor VIII de la coagulación de origen recombinante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: Factor VIII de la coagulación, código ATC: B02BD02.

Mecanismo de acción

El complejo de factor VIII/factor de von Willebrand (vWF) está formado por dos moléculas (factor VIII y vWF) con funciones fisiológicas diferentes. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al vWF presente en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, formándose el coágulo. La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a la presencia de niveles reducidos de factor VIII:C que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. El tratamiento de sustitución aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, obteniéndose una corrección temporal del déficit de este factor y de la diátesis hemorrágica.

Efectos farmacodinámicos

La determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) es un método de ensayo *in vitro* convencional para determinar la actividad biológica del factor VIII. El TTPa está prolongado en todos los pacientes hemofílicos. El grado y duración de la normalización del TTPa observados tras la administración de KOGENATE Bayer son similares a los obtenidos con factor VIII derivado del plasma.

Perfusión continua

En un ensayo clínico con pacientes adultos afectados de hemofilia A sometidos a cirugía mayor se ha demostrado que KOGENATE Bayer se puede administrar mediante perfusión continua en intervenciones quirúrgicas (antes, durante y después de la intervención quirúrgica). En este estudio, se utilizó heparina para prevenir tromboflebitis en la zona de la perfusión, como en cualquier proceso que incluya una perfusión intravenosa durante un tiempo prolongado.

Hipersensibilidad

Durante los ensayos, ningún paciente desarrolló títulos de anticuerpos con repercusión clínica frente a las cantidades mínimas de proteína de ratón y hámster presentes en el medicamento. Sin embargo, en pacientes con cierta predisposición, existe la posibilidad de reacción alérgica a los componentes del medicamento, como por ejemplo, a las pequeñas cantidades de proteína de ratón y hámster (ver secciones 4.3 y 4.4).

Inducción de inmunotolerancia (ITI)

Se han recogido datos sobre inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia A que habían desarrollado inhibidores del factor VIII. En la revisión retrospectiva sobre 40 pacientes se seleccionaron 39 en un estudio clínico independiente. Los datos mostraron que KOGENATE Bayer se ha utilizado para inducir inmunotolerancia. Una vez conseguida la inmunotolerancia, los episodios hemorrágicos en esos pacientes se podían prevenir o controlar de nuevo con KOGENATE Bayer. En estas condiciones, el paciente podía continuar un tratamiento profiláctico como terapia de mantenimiento.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El análisis de los valores de recuperación *in vivo* registrados en pacientes tratados previamente ha demostrado un incremento promedio del 2% por UI/Kg de peso corporal para KOGENATE Bayer. Este valor es similar a los valores registrados con el factor VIII derivado del plasma humano.

Distribución y eliminación

Tras la administración de KOGENATE Bayer, la actividad máxima del factor VIII disminuye siguiendo una curva exponencial de dos fases con un promedio de semivida terminal de 15 horas, aproximadamente. Este valor es similar al observado con el factor VIII derivado del plasma, cuya semivida terminal media es de 13 horas, aproximadamente. Otros parámetros farmacocinéticos de KOGENATE Bayer para la dosis de carga como perfusión son: tiempo medio de residencia [TMR (0 - 48)] 22 horas, aproximadamente; aclaramiento: 160 ml/h, aproximadamente. El aclaramiento basal medio para 14 pacientes adultos sometidos a cirugía mayor con perfusión continua es de 188 ml/h, que corresponde a 3,0 ml/Kg/h (intervalo 1,6-4,6 ml/Kg/h).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Incluso a dosis varias veces superiores a la dosis clínica recomendada (en relación al peso corporal), no se evidenció ningún efecto tóxico agudo o subagudo de KOGENATE Bayer en animales de laboratorio (ratón, rata, conejo y perro).

No se han llevado a cabo estudios específicos de administración repetida de octocog alfa tales como la toxicidad de reproducción, toxicidad crónica y carcinogénesis, debido a la respuesta inmune a las proteínas heterólogas entre las especies de mamíferos distintas al hombre.

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico de KOGENATE Bayer, ya que no se ha detectado ningún potencial mutagénico *in vivo* o *in vitro* del compuesto precursor de KOGENATE Bayer.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Glicina
Cloruro de sodio
Cloruro de calcio
Histidina
Polisorbato 80
Sacarosa

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en sección 6.6.

Sólo se debe utilizar para la reconstitución y administración el equipo que se suministra (vial conteniendo el polvo con el sistema Bio-Set, jeringa precargada con el disolvente y equipo para punción venosa), ya que se pueden producir fallos en el tratamiento debido a la adsorción del factor VIII recombinante de la coagulación a la superficie interna de algunos equipos de perfusión.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Tras la reconstitución, desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario.

No obstante, en estudios *in vitro* se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de 24 horas a 30°C en bolsas de PVC para perfusión continua. Una vez reconstituido, se ha comprobado *in vitro* que la estabilidad química y física en uso es de 3 horas.

No refrigerar una vez reconstituido.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el vial y la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Durante el periodo de validez global de 30 meses, el medicamento envasado se puede conservar a temperatura ambiente (inferior a 25°C) durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Se debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Cada envase de KOGENATE Bayer contiene:

- un vial y sistema Bio-Set que contiene el polvo (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 10 ml con tapón de mezcla de caucho halogenobutílico gris exento de látex y sistema de transferencia con tapón protector [Bio-Set])
- una jeringa precargada con 2,5 ml (para 250 UI, 500 UI, y 1000 UI) o 5 ml (para 2000 UI y 3000 UI) de disolvente (cilindro de vidrio tipo 1, transparente, con tapones de mezcla de caucho bromobutílico gris exento de látex)
- un émbolo
- un equipo para punción venosa
- dos gasas impregnadas en alcohol de un sólo uso
- dos gasas estériles secas
- dos tiras adhesivas

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El prospecto incluido en el envase de KOGENATE Bayer contiene las instrucciones para su preparación y administración.

El medicamento reconstituido es una solución transparente e incolora.

El polvo de KOGENATE Bayer se debe reconstituir únicamente con el disolvente suministrado (2,5 ml (para 250 UI, 500 UI, y 1000 UI) o 5 ml (para 2000 UI y 3000 UI) de agua para preparaciones inyectables) en la jeringa precargada y sistema de transferencia integrado (Bio-Set). Para la perfusión, el medicamento se debe preparar en condiciones asépticas. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.

Girar suavemente el vial, sin agitar, hasta que se haya disuelto todo el medicamento. Tras la reconstitución, la solución es transparente. Los medicamentos que se administran por vía parenteral se deben inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas o un cambio de color antes de su administración. No utilizar KOGENATE Bayer si se observan partículas o turbidez en su interior.

Una vez reconstituida, la solución se transfiere de nuevo a la jeringa. KOGENATE Bayer se debe reconstituir y administrar con los componentes suministrados en cada envase.

El medicamento reconstituido se debe filtrar antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. La filtración se puede realizar siguiendo los pasos para la reconstitución y/o administración descritas en el prospecto suministrado con KOGENATE Bayer. Es importante utilizar el equipo de punción venosa suministrado con el medicamento para la administración, ya que contiene un filtro en línea.

En situaciones en las que no se pueda utilizar el equipo de punción venosa suministrado (p. ej., cuando se administre a través de una vía periférica o central), se debe emplear un filtro que sea compatible con KOGENATE Bayer. Estos filtros compatibles son de tipo adaptador luer con carcasa poliacrílica y llevan integrado un filtro tamiz de poliamida con un tamaño de malla de 5 – 20 micras.

El equipo de punción venosa suministrado con el medicamento no se debe usar para la extracción de sangre, porque contiene un filtro en línea. Cuando se deba extraer sangre antes de una perfusión, se usará un equipo de administración sin filtro y, a continuación, se administrará KOGENATE Bayer mediante un filtro de inyección.

Si desea realizar alguna consulta sobre KOGENATE Bayer y uso de otros filtros compatibles, póngase en contacto con Bayer Pharma AG.

Para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/143/004 – KOGENATE Bayer 250 UI
EU/1/00/143/005 – KOGENATE Bayer 500 UI
EU/1/00/143/006 – KOGENATE Bayer 1000 UI
EU/1/00/143/010 – KOGENATE Bayer 2000 UI
EU/1/00/143/012 – KOGENATE Bayer 3000 UI

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04 de agosto de 2000
Fecha de la última renovación: 06 de agosto de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.