



Science for a Better Life

# Kogenate<sup>®</sup>FS

Bayer S.A.

Pó Liofilizado

100UI/ml, 200UI/ml e 400UI/ml



Science for a Better Life

**Kogenate®FS**  
**fator VIII de coagulação recombinante**

**Com adaptador para frasco e equipo para infusão**

**APRESENTAÇÃO:**

pó liófilo injetável + solução diluente

Cartucho com frasco-ampola com pó liofilizado + seringa preenchida com 2,5 mL de diluente + adaptador para frasco-ampola + equipo.

Após reconstituição, cada mL do produto contém 100, 200 ou 400 UI de fator VIII de coagulação recombinante.

**VIA INTRAVENOSA (I.V.)**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO. NÃO HÁ RESTRIÇÃO DE IDADE PARA O USO.**

**COMPOSIÇÃO:**

O fator VIII de coagulação recombinante é um concentrado estéril, estável, purificado, não-pirrogênico e seco; que é fabricado utilizando a tecnologia de DNA recombinante.

Cada frasco-ampola com pó liofilizado contém 250 UI, 500 UI ou 1000 UI de fator VIII de coagulação recombinante.

Excipientes: sacarose, histidina, glicina, cloreto de sódio, cloreto de cálcio e polissorbato 80.

Cada seringa preenchida contém: 2,5 mL de água para injeção.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**

**1. INDICAÇÕES:**

Kogenate®FS (fator VIII de coagulação recombinante) é indicado para o tratamento de hemofilia A e profilaxia de sangramento. É também indicado para o tratamento profilático em pacientes pediátricos para reduzir a ocorrência de episódios de hemorragias espontâneas decorrentes da hemofilia A e para reduzir significativamente o risco de lesões articulares, em comparação ao tratamento episódico.

Kogenate®FS não contém fator de von Willebrand e, portanto, não está indicado no tratamento da doença de von Willebrand.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:**

➤ **Pacientes Previamente Tratados (PPTs)**

Setenta e três pacientes com hemofilia A grave ( $\leq 2\%$  de FVIII), com idades entre 12 e 59 anos, que foram previamente tratados com outros produtos anti-hemofílicos plasma-derivados ou recombinantes, foram inseridos em estudos abertos em até 54 meses com Kogenate®FS na Europa e América do Norte. Um total de 5.684 episódios de sangramento foi tratado durante os estudos. Os pacientes podiam ser tratados de acordo



Science for a Better Life

com a demanda ou de forma profilática. O tratamento profilático regularmente agendado representou 76% de todas as infusões (regimes de tratamento de 2 a 3 infusões por semana). [vide tabela 1]

**Tabela 1 Resultados de estudos clínicos de Pacientes Previamente Tratados (PPTs)**

Parâmetros clínicos	Resultados
Nº. de infusões de Kogenate®FS administradas	24.924
Nº. de UI administradas	45 milhões de UI
Nº. de sangramentos tratados com Kogenate®FS	5.684
Porcentagem de sangramentos tratados com uma ou duas infusões de Kogenate®FS	uma infusão: 79,7% duas infusões: 13,0% total: 92,7%
Dose média de Kogenate®FS por infusão no tratamento (na Europa e América do Norte, respectivamente)	Aproximadamente 32,5 e 29,6 UI/kg por infusão no tratamento

Trinta pacientes receberam Kogenate®FS para 41 procedimentos cirúrgicos durante os estudos em PPTs. Ocorreram cirurgias menores e maiores, 16 e 25 respectivamente. O cirurgião ou o médico responsável pelo tratamento designou uma classificação ao resultado hemostático de acordo com 4 categorias: “excelente”, “bom”, “moderado”, ou “nenhum”. A hemostase foi classificada como satisfatória (“excelente” ou “bom”) em todos os casos. [vide tabela 3]

➤ **Pacientes previamente não tratados e minimamente tratados (PNTs e PMTs)**

O Kogenate®FS foi usado no tratamento de episódios de sangramento em pacientes pediátricos previamente não tratados (PNTs) e minimamente tratados (PMTs) com hemofilia A grave (< 2% FVIII). Houve 37 PNTs e 24 PMTs (definidos como sendo de 4 ou menos dias de exposição) tratados com um total de 9.419 infusões de Kogenate®FS por um período de seguimento de até 3,1 anos. Um total de 1.047 episódios de sangramento foi tratado.

**Tabela 2 Resultados de estudos clínicos de Pacientes Previamente não Tratados e Minimamente Tratados (PNTs e PMTs)**

Parâmetros clínicos	Resultados
Nº. de infusões de Kogenate®FS administradas	9.419
Nº. de dias de exposição ao Kogenate®FS (mediana)	115 dias de exposição
Nº. de UI administradas	7,5 milhões de UI
Nº. de sangramentos tratados com Kogenate®FS	1.047
Porcentagem de sangramentos tratados com uma ou duas infusões de Kogenate®FS	uma infusão: 73,1% duas infusões: 15,0% total: 88,1%

Vinte e sete procedimentos cirúrgicos foram realizados em 22 pacientes durante o estudo com PNTs e PMTs. Ocorreram cirurgias menores e maiores, 21 e 6 respectivamente. O cirurgião ou o médico responsável pelo tratamento designou uma classificação ao resultado hemostático de acordo com 4 categorias: “excelente”, “bom”, “moderado”, ou “nenhum”. A hemostase foi classificada como satisfatória (“excelente” ou “bom”) em todos os casos. [vide tabela 3]

**Tabela 3 Procedimentos cirúrgicos realizados durante os estudos clínicos com PPTs e PNTs/PMTs**

Tipo de Cirurgia	PPTs (N=31)		PNTs/PMTs (N=23)	
	No. de eventos cirúrgicos	Resultado “Bom” ou “Excelente”	No. de eventos cirúrgicos	Resultado “Bom” ou “Excelente”



Science for a Better Life

<b>Cirurgia menor</b> (p.ex., extrações dentárias, implantes de cateter, biópsia do fígado)	16	100%	21	100%
<b>Cirurgia maior</b> (p.ex., substituição de articulações, craniotomia, ressecção gastrointestinal)	25	100%	6	100%
	41		27	

➤ **Profilaxia pediátrica e redução de risco de dano em juntas**

Sessenta e cinco crianças, com menos de 30 meses de idade com hemofilia A grave (nível de FVIII  $\leq$  2 UI/dL) e com  $\leq$  2 sangramentos em cada articulação-índice e com exame de imagem articular basal normal, foi observado por até 5,5 anos em um estudo multicêntrico, aberto, prospectivo, randômico e controlado. Os pacientes receberam 25 UI/kg em dias alternados (profilaxia primária; n=32) ou pelo menos 3 doses totalizando um mínimo de 80 UI/kg no momento de um episódio de sangramento (episódio aumentado; n=33). O dano articular foi avaliado por imagem de ressonância magnética (IRM) ou radiografia, bem como a frequência de episódios de sangramento. O dano articular detectado por IRM ou radiografia nos tornozelos, joelhos e cotovelos (p.ex., articulações-índice) foi significativamente menor ( $p=0,002$ ) para pacientes recebendo terapia profilática (7%) que para pacientes recebendo terapia episódica (42%). Isso corresponde a um risco relativo de dano articular de 6,29 vezes maior para pacientes tratados com terapia episódica (aumentada), comparada à profilática. A relação média de hemorragias em articulações índice para pacientes em terapia episódica foi de 4,89 sangramentos ao ano, contra 0,63 sangramentos por ano observados no braço profilático. Três de 33 (9,1%) pacientes no braço episódico tiveram experiências com sangramentos recorrentes que apresentavam riscos à vida (intracranial, gastrointestinal), comparado a nenhum no braço profilático. Tomando como base uma análise por articulação, articulações no braço regular profilático foram 8 vezes mais prováveis para se manterem sem danos em relação àqueles no braço episódico. O dano articular foi frequentemente observado em articulações dos tornozelos e foi detectado em maiores níveis por IRM que radiografia. Tornozelos foram também a articulação-índice que demonstraram a mais alta frequência de eventos de sangramento neste estudo (tornozelo esquerdo, com média de 2,7 hemorragias; tornozelo direito, com média de 2,6 hemorragias).

Como mostrado na Tabela 4, a incidência de dano articular foi significativamente menor que no grupo profilático como comparado ao grupo de tratamento episódico quando analisado por IRM, ou mesmo IRM ou radiografia, usando critérios predefinidos (abaixo descritos) para estabelecer danos articulares. Contudo, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos quando o dano articular foi analisado por radiografia somente.

Para avaliar o dano articular, IRMs foram classificados usando uma escala desenvolvida por Nuss *et al.*, e raios-x foram classificados usando o método de Pettersson *et al.* Ambas as escalas foram validadas em vários estudos clínicos e são rotineiramente usadas para avaliação de danos articulares em hemofílicos. O dano articular foi definido como dano ósseo e/ou cartilaginoso, incluindo cisto subcondral, erosões e perda de cartilagem com diminuição do espaço articular. Isto correspondeu a uma classificação total IRM de  $\geq 7$  ou raio-x de  $\geq 1$  em qualquer das seguintes categorias: cisto subcondral, erosões de superfícies cartilaginosas ou diminuição do espaço articular. As imagens foram lidas separadamente por dois radiologistas independentes. Para qualquer diferença nas leituras, tal imagem foi lida por um terceiro radiologista independente que não sabia dos resultados de leitura iniciais. A leitura que estava em conformidade com 2 dos 3 leitores foi usada para os propósitos da análise.



Science for a Better Life

**Tabela 4 Pacientes com danos articulares (Pacientes com dados de linhas de base e de pontos finais disponíveis)**

Análise do ponto final	Profilaxia		Terapia episódica		Valor <sup>a</sup> -p
	Incidência (%)	Risco relativo <sup>b</sup> (95% CI)	Incidência (%)	Risco relativo <sup>b</sup> (95% CI)	
<b>IRM</b>	2/27 (7%)	0,17 (0,04; 0,67)	13/29 (45%)	6,05 (1,50; 24,38)	0,002
<b>Radiografia</b>	1/28 (4%)	0,19 (0,02; 1,55)	5/27 (19%)	5,19 (0,65; 41,54)	0,101
<b>IRM ou Radiografia</b>	2/30 (7%)	0,16 (0,04; 0,65)	13/31 (42%)	6,29 (1,55; 25,55)	0,002

a) o valor-p é derivado de um Teste Exato de Fisher de 2-lados comparando a incidência de danos articulares entre grupos de tratamento.

b) o risco relativo é o risco de dano a um ou mais articulações-índice na dada terapia comparada à outra.

Como mostrado na Tabela 5, a análise de todos os pontos finais em todos os pacientes randomizados assumindo que aqueles sem os dados completos de linha de base e ponto final são falhas de tratamento (análise intenção-para-tratar). A incidência de dano articular foi estatisticamente significativamente menor no grupo profilático como comparado ao grupo de tratamento episódico, com valores-p similares, quando analisado por IRM, ou mesmo IRM ou radiografia.

**Tabela 5 Pacientes com danos articulares (Todos os pacientes randomizados, assumindo os pacientes sem dados completos de linha de base e ponto final como falhas de tratamento)**

Análise do ponto final	Profilaxia (n=32)		Terapia episódica (n=33)		Valor <sup>a</sup> -p
	Incidência (%)	Risco relativo <sup>b</sup> (95% CI)	Incidência (%)	Risco relativo <sup>b</sup> (95% CI)	
<b>IRM</b>	7 (22%)	0,42 (0,20; 0,88)	17 (52%)	2,35 (1,13; 4,90)	0,020
<b>Radiografia</b>	5 (16%)	0,47 (0,18; 1,20)	11 (33%)	2,13 (0,83; 5,45)	0,150
<b>IRM ou Radiografia</b>	8 (25%)	0,43 (0,22; 0,85)	19 (58%)	2,30 (1,18; 4,49)	0,012

c) o valor-p é derivado de um Teste Exato de Fisher de 2-lados comparando a incidência de danos articulares entre grupos de tratamento.

d) o risco relativo é o risco de dano a um ou mais articulações-índice na dada terapia comparada à outra.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

#### ➤ Propriedades Farmacodinâmicas

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) é prolongado em pessoas com hemofilia. A determinação do tempo de tromboplastina parcial ativada é convencionalmente dosado *in vitro* pela atividade biológica do fator VIII. O tratamento com fator VIII de coagulação recombinante normaliza o TTPa durante o período efetivo de dosagem.

#### - Mecanismo de ação

Kogenate®FS fornece uma maneira de substituir temporariamente o fator VIII ausente a fim de obter uma homeostase efetiva.



Science for a Better Life

#### ➤ **Propriedades Farmacocinéticas**

##### **- Absorção**

Não aplicável. Kogenate®FS é administrado diretamente na corrente sanguínea por injeção intravenosa.

##### **- Distribuição**

Nenhum estudo específico para distribuição foi realizado, no entanto, após administração de Kogenate®FS, o pico da atividade do fator VIII diminui através de um declínio exponencial de duas fases. Este comportamento é semelhante ao do fator VIII derivado de plasma. Kogenate®FS liga-se à sua proteína natural transportadora FvW e está principalmente limitado ao espaço vascular.

##### **- Metabolismo**

Kogenate®FS é metabolizado à medida que produz sua atividade biológica, durante a ativação da cascata de coagulação.

##### **-Excreção**

Após administração de Kogenate®FS, o pico da atividade do fator VIII diminui através de um declínio exponencial de duas fases com meia-vida final média de aproximadamente 15 horas.

Isto é semelhante ao fator VIII derivado do plasma que tem uma meia-vida final média de aproximadamente 13 horas. Os dados de meia-vida de Kogenate®FS foram inalterados após 24 semanas de tratamento exclusivo, indicando eficácia contínua e nenhuma evidência de inibidores de fator VIII.

#### ➤ **Dados de segurança pré-clínicos**

Doses muitas vezes maiores que a dose clínica recomendada (relacionada ao peso corpóreo), não demonstraram nenhum efeito agudo ou sub-agudo de Kogenate®FS em animais de laboratório (camundongo, rato, coelho e cão).

Estudos específicos com administração repetitiva como a toxicidade reprodutiva, toxicidade crônica e carcinogenicidade não foram realizadas com o Kogenate®FS devido à resposta imune a proteínas heterólogas em todas as espécies mamíferas não-humanas.

A avaliação *in vitro* do potencial mutagênico da primeira geração de Kogenate®FS falhou em demonstrar mutação reversa ou aberrações cromossômicas em doses substancialmente maiores que a dose clínica máxima esperada. A avaliação *in vivo* do Kogenate®FS em animais, usando doses entre 10 e 40 vezes o máximo esperado clinicamente, também indicou que o Kogenate®FS não possui potencial mutagênico.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES:**

**Intolerância conhecida ou reações alérgicas aos constituintes do produto.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:**

**Sensibilidade conhecida à proteínas de hamster ou camundongo.**

**Os pacientes devem ser informados do potencial de ocorrência de pressão no peito, tonturas, hipotensão transitória e náuseas durante a infusão, que pode constituir um alerta para hipersensibilidade e reações anafiláticas. Tratamento sintomático e terapia de hipersensibilidade deverão ser instituídos conforme o caso. Se ocorrerem reações alérgicas ou anafiláticas, a infusão deve ser interrompida imediatamente. Em caso de choque, os atuais padrões médicos para tratamento de choque devem ser observados.**



Science for a Better Life

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes circulantes para fator VIII pode ocorrer durante o tratamento de pacientes com hemofilia A. Formação de inibidores é especialmente comum em crianças com hemofilia grave durante seus primeiros anos de tratamento ou em pacientes de qualquer idade que tenham recebido pouco tratamento anterior com fator VIII. No entanto, a formação de inibidores pode ocorrer a qualquer momento no tratamento de um paciente com hemofilia A. Os pacientes tratados com qualquer fator anti-hemofílico, incluindo fator VIII de coagulação recombinante, devem ser cuidadosamente monitorados para o desenvolvimento de anticorpos para Kogenate®FS através da observação clínica adequada e testes laboratoriais, de acordo com a recomendação do centro de tratamento de hemofilia do paciente.

O risco de desenvolver eventos cardiovasculares de pacientes hemofílicos com doenças cardiovasculares ou fatores de risco para essas doenças, pode ser o mesmo de pacientes não hemofílicos, quando a coagulação tiver sido normalizada pelo tratamento com fator VIII.

Infecções relacionadas ao uso de cateteres podem ser observadas quando Kogenate®FS é administrado através de equipos de acesso venoso central (CVAD – *Central Venous Access Devices*). Estas infecções não foram associadas com o produto propriamente dito.

➤ **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:**

- **Uso pediátrico**

Kogenate®FS é adequado para uso em pacientes pediátricos. Foram realizados estudos de segurança e eficácia em pacientes pediátricos, com menos de 4 anos de idade, previamente não tratados e em pacientes minimamente tratados.

- **Uso geriátrico**

Os estudos clínicos com Kogenate®FS não incluíram número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para conseguir determinar se eles respondem de modo diferente dos pacientes mais jovens. Entretanto, a experiência clínica com Kogenate®FS e outros produtos com fator VIII não identificaram diferenças entre pacientes jovens e geriátricos. Como com qualquer paciente que receba Kogenate®FS, a dose para um paciente idoso deve ser individualizada.

➤ **Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

Não foram observados efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

➤ **Uso na gravidez**

Também não se sabe se Kogenate®FS pode causar dano fetal quando administrado em gestantes ou afetar a capacidade de reprodução. Não foram conduzidos estudos de reprodução animal com rFVIII. Kogenate®FS não deve ser usado durante a gravidez e a lactação, exceto quando os benefícios forem mais significativos que qualquer risco potencial, somente se estiver claramente indicado.

“Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.” (Categoria C)

"Atenção diabéticos: contém açúcar."

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:**

Não são conhecidas interações com outros medicamentos.



Science for a Better Life

**- Incompatibilidades**

**Este produto não deve ser misturado com outros diluentes ou produtos medicinais.**

**- Interações entre medicamentos**

**Além das interações conhecidas de FVIII com outras proteínas da coagulação nenhum tipo de interação com outros fármacos foi estabelecido.**

**- Interações com alimentos**

**Não foram estabelecidas interações com alimentos.**

**- Interações com fitoterápicos**

**Não foram estabelecidas interações com fitoterápicos.**

**- Interações laboratoriais**

**Não são conhecidas interações laboratoriais.**

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:**

Kogenate®FS deve ser armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Não utilizar além do prazo de validade indicado no frasco. O armazenamento do pó liofilizado pode ser feito à temperatura ambiente até 25°C durante 3 meses (p. ex.: em casa). Caso o produto seja armazenado fora da refrigeração, adicione, na rotulagem do produto, a data de retirada do mesmo e o novo prazo de validade. A nova data de validade deve ser de 3 meses após sua retirada da refrigeração, ou a data de validade já existente, qualquer que seja o mais curto. Uma vez retirado o produto de refrigeração, não se pode refrigerá-lo novamente. Deve-se evitar congelamento. Proteger da extrema exposição à luz e armazenar o pó liofilizado na embalagem antes de usar.

Este medicamento tem o prazo de validade de 30 meses.

**“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”**

**“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”**

**“Após o preparo, administrar em até 3 horas.”**

➤ **Aspecto físico**

Antes da reconstituição, Kogenate®FS é um pó liofilizado branco a levemente amarelo e, após reconstituição, a solução é um líquido límpido.

**“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”**

**“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:**

➤ **Método de administração**

Kogenate®FS é administrado diretamente à corrente sanguínea por injeção intravenosa.

➤ **Dosagem**

O número de unidades de fator VIII administrado é expresso em Unidades Internacionais (UI), e está relacionado com a atual norma da Organização Mundial de Saúde (OMS) para produtos de fator VIII. A atividade de fator VIII no plasma é expressa em porcentagem (relativa ao plasma humano normal) ou em





Science for a Better Life

Unidades Internacionais (relativamente ao Padrão Internacional para fator VIII no plasma). Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente a essa quantidade de fator VIII em 1 mL de plasma humano normal. O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se na constatação empírica que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal aumenta a atividade plasmática de fator VIII em 1,5% a 2,5% da atividade normal.

A dose e a duração da terapia de substituição com Kogenate®FS necessárias para hemostasia devem ser individualizadas, de acordo com as necessidades do paciente (peso, gravidade da deficiência na função hemostática, local e gravidade/extensão da hemorragia, o nível de inibidores e o nível de fator VIII desejado).

O efeito clínico do fator VIII é o elemento mais importante na avaliação da eficácia do tratamento. Pode ser necessário administrar mais Kogenate®FS do que se calculava a fim de atingir resultados clínicos satisfatórios. Se a dose calculada deixar de atingir os níveis esperados de fator VIII ou se o sangramento não for controlado depois da administração da dose calculada, deve-se suspeitar de inibidor circulante naquele paciente. Sua presença deve ser constatada e seu nível quantificado por exames laboratoriais apropriados. Quando um inibidor está presente, a dose necessária de Kogenate®FS pode ser extremamente variável e só pode ser determinada pela resposta clínica.

Pode-se fazer uma estimativa da elevação percentual *in vivo* do nível do fator VIII multiplicando-se a dose de Kogenate®FS por quilograma de peso corporal (UI/kg) por 2%.

Cálculo 1:

Dose necessária (UI) = peso corporal (kg) x aumento do fator VIII desejado (% normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

aumento do fator VIII esperado (% normal) = (2% / UI / kg x unidades administradas)/peso corporal (kg)

A dose individual usual é 10-30 UI/kg de peso corporal.

A dose necessária para obter hemostasia depende do tipo e da gravidade do episódio de sangramento.

Dosagem necessária para obtenção da hemostasia:

Evento hemorrágico	Nível plasmático de atividade do fator VIII terapeuticamente necessário	Dosagem necessária para manter o nível plasmático terapêutico
<b>Pequena hemorragia</b> (hemorragias superficiais em início, hemorragias intra-articulares)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir a dose se há evidência de persistência do sangramento.
<b>Hemorragia moderada a grande</b> (hemorragias intramusculares, na cavidade oral, hemartroses definidas, trauma conhecido)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir uma dose em 12-24 horas se necessário.
<b>Cirurgia</b> (pequenos procedimentos cirúrgicos)		



Science for a Better Life

<b>Grande hemorragia ou que coloque a vida em risco</b> (intracraniana, intra-abdominal ou intratorácica, sangramento gastrointestinal, sangramento no sistema nervoso central, sangramento nos espaços retrofaríngeos ou retroperitoneais ou na bainha do iliopsoas)	80-100%	Dose inicial de 40-50 UI por kg Repetir a dose de 20-25 UI por kg a cada 8-12 horas.
<b>Fraturas</b>		
<b>Traumatismo craniano</b>		
<b>Cirurgia</b> Grandes procedimentos cirúrgicos	~ 100%	a) Por infusão <i>in bolus</i> : Dose pré-operatória de 50 UI/kg Verificar ~ 100% de atividade antes da cirurgia. Repetir, conforme necessário, depois de 6 a 12 horas inicialmente e por 10 a 14 dias até que a cicatrização esteja completa. b) Por infusão contínua: Elevar a atividade de fator VIII pré-cirúrgico com uma infusão inicial <i>in bolus</i> e, imediatamente após com infusão contínua (em UI / h / kg), ajustar de acordo com a depuração diária do paciente e níveis de fator VIII desejado por pelo menos 7 dias.

➤ **Taxa de Administração**

Os dados de ensaios clínicos, incluindo os pacientes entre 0-68 anos, demonstram que a dose total é administrada em uma média de 5 minutos. A taxa de administração, no entanto, deve ser adaptada à resposta individual de cada paciente.

➤ **Infusão contínua**

Kogenate®FS pode ser administrado por infusão contínua. A velocidade de infusão deve ser calculada com base na depuração e no nível desejado de fator VIII. Em um estudo clínico realizado em pacientes adultos com hemofilia A que se submeteram a uma grande cirurgia, as taxas de infusão de Kogenate®FS foram 0,2 a 3,6 mL/h.

Ex.: Para um paciente de 75 kg com depuração de 3 mL/h/kg, a taxa de infusão inicial seria 3 UI/h/kg para alcançar nível de fator VIII de 100%. Para o cálculo de mL/hora, multiplicar a velocidade de infusão em UI/h/kg por quilo de massa corporal/concentração da solução (UI/mL).

Cálculo da taxa de infusão e da depuração baseado no nível desejado de fator VIII:



Science for a Better Life

	Nível de fator VIII desejado no plasma	Taxa de infusão (UI/Kg)	Taxa de infusão (mL/h) para paciente de 75 Kg		
Depuração: 3 mL/h/Kg			Concentrações de solução de Kogenate®FS		
			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

Taxas superiores de infusão podem ser exigidas em condições de depuração acelerada durante intervenções cirúrgicas com grandes hemorragias e extenso dano tecidual. Posteriormente taxas de infusão devem ser calculadas com base nos níveis reais de fator VIII e a depuração recalculada para cada dia pós-cirúrgico com base na equação:

$$\text{Depuração} = \frac{\text{velocidade de infusão}}{\text{nível real de fator VIII}}$$

Durante a infusão contínua, as bolsas de infusão devem ser trocadas a cada 24 horas.

Foi demonstrado em um estudo clínico realizado com pacientes adultos com hemofilia A, submetidos a uma grande cirurgia, que Kogenate®FS pode ser utilizado para a infusão contínua em cirurgias (pré e pós-operatório). Neste estudo foi usado heparina para evitar tromboflebite no local de infusão, como em qualquer outra infusão intravenosa de longo prazo.

Para o cálculo da taxa de infusão inicial, a depuração pode ser obtida realizando uma curva de decaimento pré-cirúrgica ou a partir de um valor populacional médio (3,0-3,5 mL/h/kg) e então ajustar de acordo com cada caso.

$$\text{Taxa de infusão (UI/h/kg)} = \text{Depuração (mL/h/kg)} \times \text{nível de fator VIII desejável (UI/mL)}$$

A estabilidade clínica e *in vitro* foram demonstradas utilizando bombas ambulatoriais com reservatório de polivinilcloro (PVC). Kogenate®FS contém baixo nível de polissorbato 80 como um excipiente, que é conhecido por aumentar a taxa de di-(2-etilexil) ftalato (DEHP) extraídos de materiais em PVC. Isso deve ser considerado para uma administração de infusão contínua.

#### ➤ Dose máxima diária

Ver tabela de dosagem necessária para obtenção da hemostasia no item “Dosagem”.

#### ➤ Instruções para uso

#### - Informações sobre os materiais que compõem a apresentação de Kogenate®FS utilizados para reconstituição:

- **Adaptador para Frasco**

Com filtro de 15 µm.

Para uso único – descartável.

Conteúdo estéril e não pirogênico.

Não utilizar se a embalagem estiver danificada.

Ver instruções de uso no item “Reconstituição”.

Prazo de Validade e Lote (Exp e Lot): vide informações impressas na embalagem do adaptador para frasco.



Science for a Better Life

Fabricado por: West Pharmaceutical Services Inc. – Lionville PA – 19341 - EUA.

- **Equipo para infusão com filtro**

Não-pirogênico.

Estéril.

Ver instruções de uso no item “Reconstituição”.

Prazo de Validade e Lote (Exp e Lot): vide informações impressas na embalagem do equipo para infusão.

Fabricado por: Becton Dickinson (BD) Nogales, Sonora, México 84094 para Becton Dickinson (BD), Franklin Lakes - NJ - 07417 - EUA.

➤ **Reconstituição**

Para infusão, o produto deve ser preparado sob condições assépticas. Se algum componente da embalagem estiver aberto ou danificado, não utilize este componente.

Medicamentos parenterais devem ser visualmente inspecionados quanto à coloração e presença material particulado antes da administração. Não utilize Kogenate®FS se estiver turvo ou notar alguma partícula na solução.

Kogenate®FS deve ser reconstituído e administrado utilizando os componentes fornecidos em cada embalagem.

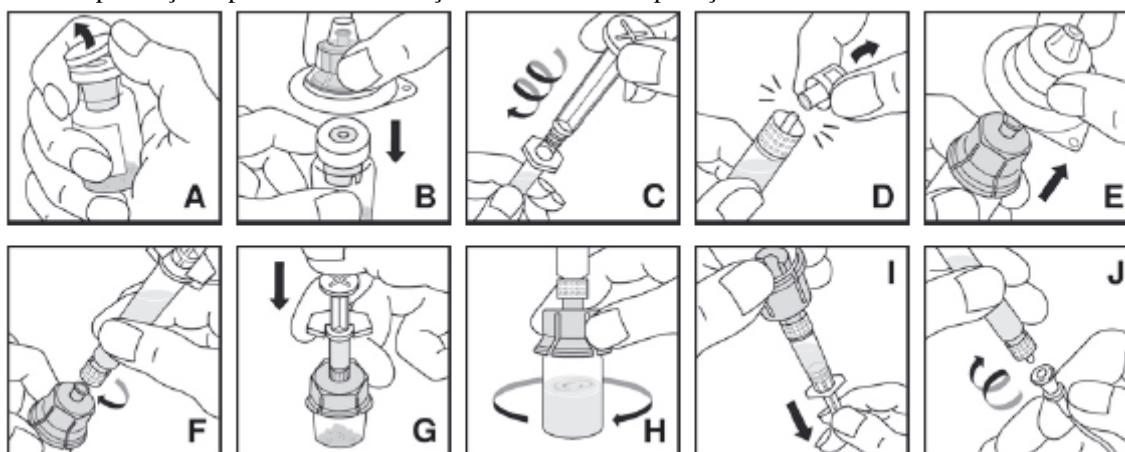
O produto deve ser utilizado dentro de 3 horas após a reconstituição. Para infusão contínua, durante estudos *in vitro*, a estabilidade química e física foi demonstrada por 24 horas à temperatura de 30°C, em bolsas de PVC.

O produto reconstituído deve ser filtrado antes da sua administração para remover possível material particulado da solução. Esta filtração é realizada utilizando o adaptador para frasco.

Lave bem as mãos antes dos seguintes procedimentos:

1. Aqueça o frasco-ampola e a seringa entre as mãos, sem abri-los, até uma temperatura confortável (não exceder 37°C).
2. Remova o lacre protetor do frasco-ampola (Fig. A). Limpe asépticamente a tampa de borracha com álcool, tendo o cuidado de não tocar na tampa de borracha com as mãos.
3. Coloque o frasco-ampola em uma superfície firme, não escorregadia. Retire a cobertura de papel da embalagem do adaptador para frasco. Não remova o adaptador da embalagem plástica. Segurando a embalagem do adaptador, coloque sobre o frasco-ampola e pressione firmemente para baixo (Fig. B). O adaptador irá perfurar a tampa de borracha do frasco. Não remova a embalagem do adaptador nesta etapa.
4. Cuidadosamente, abra a embalagem (blíster) da seringa retirando a cobertura de papel até a metade. Retire a seringa preenchida com diluente. Segure o êmbolo pela parte superior e retire-o do blíster. Evite tocar a lateral e a parte final rosqueada do êmbolo. Segure a seringa em pé, conecte o êmbolo (segurando pela parte superior) e rosqueie girando firmemente no sentido horário (Fig. C).
5. Segurando a seringa pelo corpo, retire a tampa da ponta da seringa (Fig. D). Não toque a ponta da seringa com as mãos ou em qualquer superfície. Coloque a seringa de lado.
6. Agora remova a embalagem do adaptador (Fig. E).
7. Conecte a seringa preenchida na parte rosqueada do adaptador para frasco e gire no sentido horário (Fig. F).
8. Injete o diluente no frasco-ampola empurrando lentamente o êmbolo para baixo (Fig. G).

9. Gire delicadamente o frasco-ampola até completa dissolução (Fig. H). Não agite o frasco. Assegure-se de que o pó esteja completamente dissolvido. Não use soluções que contenham partículas visíveis ou que apresentem turvação.
10. Retire a solução do frasco-ampola com a seringa, mantendo o frasco-ampola acima do adaptador para frasco e da seringa (Fig. I), e puxando o êmbolo lenta e suavemente. Assegure-se de que o conteúdo total do frasco-ampola foi passado para seringa.
11. Mantenha êmbolo fixo e remova a seringa do adaptador para frasco (o adaptador para frasco deve permanecer fixado ao frasco-ampola). Rosqueie a seringa ao equipo para infusão que se encontra dentro do cartucho e faça a injeção intravenosa (Fig. J).
12. Se o mesmo paciente for receber a administração de mais de um frasco-ampola, faça a reconstituição de cada frasco-ampola com a respectiva seringa com diluente e, posteriormente, junte as soluções em uma seringa maior (não faz parte da apresentação do produto) e administre de maneira usual.
13. De maneira geral, soluções para uso parenteral devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de partículas ou alteração de cor antes da aplicação.



## 9. REAÇÕES ADVERSAS:

### ➤ Resumo do perfil de segurança

A reação adversa que ocorre mais comumente é a formação de anticorpos neutralizantes (prevalente em pacientes não-tratados previamente ou pacientes minimamente tratados).

### ➤ Lista tabulada das reações adversas

As reações adversas são apresentadas dentro de cada grupo de frequência e classificação de sistema corpóreo. Os dados em *itálico* são eventos da experiência pós-comercialização.

As frequências estão definidas como:

Muito comum:  $\geq 10\%$

Comum:  $\geq 1$  % a  $< 10$  % ( $> 1/100$  a  $< 1/10$ )

Incomum:  $\geq 0,1$  % a  $< 1$  % ( $> 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raro:  $\geq 0,01$  % a  $< 0,1$  % ( $> 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muito Comum	Comum	Incomum	Raro	Desconhecido
Doenças no sangue e no sistema linfático				



Science for a Better Life

Formação de inibidor ao FVIII em PNTs/PMTs		<i>Formação de inibidor ao FVIII em PPTs</i>		
<b>Doenças gerais e condições do local de administração</b>				
	Reação no local de infusão			
				<i>Reação febril relacionada à infusão</i>
<b>Doenças no sistema imune</b>				
	Reações de hipersensibilidade associadas à pele			
				<i>Reações de hipersensibilidade sistêmica (incluindo anafiláticas)</i>
<b>Doenças no sistema nervoso</b>				
				<i>Disgeusia</i>

➤ **Descrição das reações adversas**

Em estudos clínicos, Kogenate®FS foi usado no tratamento de episódios de sangramento em 60 pacientes não tratados previamente (PNPs) e pacientes pediátricos minimamente tratados (PMTs, definidos como possuindo 4 ou menos dias de exposição). Nove dos 60 pacientes (15%) PNP/PMT tratados com Kogenate®FS desenvolveram inibidores: 6 de 60 (10%) com um título acima de 10 UB e 3 de 60 (5%) com um título abaixo de 10 UB. O número médio de dias de exposição no momento de detecção do inibidor nesses pacientes foi de 9 dias (intervalo de 3 – 18 dias).

Quatro de cinco pacientes, que não atingiram 20 dias de exposição no seguimento após o estudo, finalmente atingiram mais que 20 dias de exposição na continuação pós-estudo e um deles desenvolveu um baixo nível de inibidor. O quinto paciente perdeu o seguimento.

Em estudos clínicos com 73 pacientes previamente tratados (PPT, definidos como havendo mais que 100 dias de exposição), seguidos por 4 anos, novamente nenhum inibidor foi observado.

Em estudos pós-registro extensivos com Kogenate®FS envolvendo mais que 1000 pacientes foi observado o seguinte: no subgrupo PNP/PMT (definido como havendo menos que 20 dias de exposição), menos que 11% desenvolveram inibidores novamente. Menos que 0,2% dos PPT desenvolveram inibidores novamente.

Dados disponíveis relataram taxas de inibidor entre PNPs com hemofilia A grave na faixa de 28 a 38% para produtos FVIII.

“Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer efeitos adversos imprevisíveis e desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”



Science for a Better Life

#### **10. SUPERDOSE:**

Não foram reportados sintomas de superdose.

**“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais informações sobre como proceder.”**

MS-1.7056.0045

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura  
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:  
**Bayer Healthcare LLC**  
Berkeley - EUA

Importado por:  
**Bayer S.A.**  
Rua Domingos Jorge, 1.100  
CEP 04779-900 - Socorro - São Paulo - SP - Brasil  
CNPJ: 18.459.628/0001-15

**SAC: 0800 7021241**  
**sac@bayerhealthcare.com**

**Venda sob prescrição médica**  
**VE0113-CCDS07**





Science for a Better Life

### Histórico de alteração para a bula

<b>Número do expediente</b>	<b>Nome do assunto</b>	<b>Data da notificação/ petição</b>	<b>Data de aprovação da petição</b>	<b>Itens alterados</b>
Não aplicável	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/07/2013	08/07/2013	<ul style="list-style-type: none"><li>• ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li><li>• REAÇÕES ADVERSAS</li></ul>