

CONSEJOS SOBRE LAS MEZCLAS



Cada vial de KOĀTE viene con un dispositivo de transferencia Mix2Vial® que permite mezclar sin aguja.

A continuación encontrará instrucciones sobre cómo mezclar o reconstituir KOĀTE correctamente, para que pueda hacerlo usted mismo con absoluta tranquilidad.

USO AUTORIZADO

KOĀTE (Factor Antihemofílico [Humano]) es un medicamento que se utiliza para controlar y prevenir episodios hemorrágicos o para realizar cirugías electivas y de emergencia en pacientes con hemofilia A (deficiencia hereditaria del factor VIII). El uso de KOĀTE no está autorizado para tratar la enfermedad de von Willebrand.

KOĀTE se entrega en polvo y debe mezclarse con un solvente estéril (en este caso, agua estéril) antes de administrarse por vía intravenosa (en una vena).

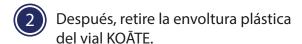
Por favor, consulte la Información Importante de Seguridad y la Información Completa de Prescripción que la acompaña.



Escanee el código QR para ver el video de consejos sobre las mezclas.

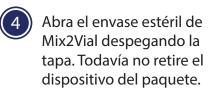


Lave sus manos con agua y jabón antes de manipular KOĀTE, también limpie y desinfecte el área de preparación. El vial KOĀTE y el agua esterilizada deben estar a temperatura ambiente antes de usarse.



No utilice KOĀTE si falta la envoltura plástica o muestra signos de manipulación.







66

Debido a que me aplico a mí mismo la infusión diariamente, recuerdo retirar el factor de la nevera todas las noches, de manera que se caliente y esté a temperatura ambiente.

- Paciente de KOĀTE

99

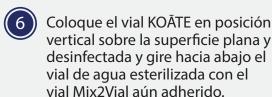








Coloque el vial de agua esterilizada en posición vertical sobre una superficie plana y desinfectada. Sujete con firmeza el vial de agua esterilizada, empuje el extremo azul del Mix2Vial hacia abajo hasta que la punta atraviese el tapón.





Mientras sostiene el vial KOĀTE, empuje el extremo transparente del Mix2Vial hacia abajo hasta que la punta atraviese el tapón del vial KOĀTE. El agua esterilizada pasará automáticamente al vial KOĀTE.



8 Con los viales de agua esterilizada y KOĀTE aún unidos al Mix2Vial, agite enérgicamente todo el sistema hasta que el polvo se disuelva por completo.



- Debido a su alto contenido en proteínas, la solución de KOĀTE podría tardarse en lograr una apariencia clara.
- No use la solución si no se ve transparente o si ve una decoloración luego de haberla mezclado.

Me gusta primero
agitarlo para asegurarme de que
el polvo se haya disuelto por
completo, y después dejarlo ahí por
entre 30 y 40 minutos; mientras tanto,
hago mis deberes o tomo el
desayuno, y después vuelvo a

verificar, y por lo general está listo. - Paciente de KOĀTE

99

CÓMO LLENAR LA JERINGA

Ahora que KOĀTE está mezclado, retire el vial de agua esterilizada y el extremo azul del Mix2Vial sujetando cada lado del adaptador del vial y girando en sentido antihorario (hacia la izquierda).





Gire inmediatamente todo el sistema hacia abajo sin que se separe y, luego, lleve la mezcla de KOĀTE a la jeringa tirando del émbolo lentamente.



Separe la jeringa llena y el Mix2Vial girando la jeringa en sentido antihorario (hacia la izquierda).

iFELICITACIONES! Acaba de mezclar KOĀTE con éxito.





QUÉ HACER Y QUÉ EVITAR

HACER





Use KOĀTE inmediatamente o dentro de las 3 horas siguientes a la mezcla.



No refrigere el vial luego de mezclarlo.



Si su dosis requiere más de un vial de KOĀTE, repita estos pasos para mezclar cada vial.



Recuerde usar un dispositivo Mix2Vial nuevo para cada vial de KOĀTE.

Como siempre, si tiene dudas sobre el uso de KOĀTE, consulte a su proveedor de atención médica o visite MyKoate.com para obtener más información.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

- No use KOĀTE si ha presentado una reacción alérgica a KOĀTE o a cualquiera de sus componentes.
- Informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus enfermedades y los medicamentos que toma, con o sin receta, como los de venta libre, los suplementos o las plantas medicinales.
- La administración de mezclas de factor antihemofílico, como KOĀTE, puede provocar reacciones alérgicas graves y potencialmente mortales. Comunique de inmediato a su proveedor de atención médica cualquiera de los siguientes síntomas de reacción alérgica: inflamación de la garganta, opresión en el pecho, presión arterial baja, erupción cutánea, náuseas, vómito, sensación de hormigueo o chuzos, agitación, dificultad para respirar o falta de aliento.
- Al usar KOĀTE pueden formarse anticuerpos que neutralizan el factor VIII (también conocidos como inhibidores), que pueden reducir la eficacia del producto, o volverlo ineficaz. Su proveedor de atención médica lo monitoreará para detectar el desarrollo de inhibidores.
- Cuando se administra KOĀTE en dosis altas o frecuentes en pacientes de grupos sanguíneos
 A, B o AB, existe un riesgo de aumento de la descomposición de los glóbulos rojos (o anemia hemolítica).
 Su proveedor de atención médica monitoreará sus niveles de glóbulos rojos y estará atento a señales
 de descomposición de los mismos.
- KOĀTE se produce a partir de sangre humana y, por lo tanto, conlleva un riesgo de transmisión de agentes infecciosos, como virus, el agente de la variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) o agentes infecciosos desconocidos. Si tiene alguna duda, consulte con su proveedor de atención médica.
- En un estudio clínico, los efectos secundarios más comunes asociados a la infusión de KOĀTE fueron nerviosismo, dolor de cabeza, dolor abdominal (dolor de estómago), náuseas, sensación de hormigueo y visión borrosa.

Lo invitamos a informar a la FDA los efectos secundarios negativos de medicamentos recetados. Visite el sitio www.fda.gov/MedWatch o llame al 1-800-FDA-1088.

Por favor, consulte la Información Completa de Prescripción adjunta. Koāte es una marca comercial registrada de Kedrion Biopharma Inc. Todas las demás marcas comerciales son propiedad de sus respectivos dueños.

©2021 Kedrion Biopharma Inc. Todos los derechos reservados. Abril de 2021 KT-825-00-2021 ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar KOĀTE® de manera segura y efectiva. Consulte la información completa de la prescripción para KOĀTE.

KOĀTE®, Factor (humano) antihemofílico Polvo liofilizado para solución de inyección intravenosa Aprobación inicial de los EE. UU.: 1974

Dosis y administración (2.1, 2.2)

Contraindicaciones (4)

Dic/2015

Advertencias y precauciones, Anticuerpos neutralizantes (5.2) Dic 2015

----- INDICACIONES Y USO------

KOĀTE es un factor antihemofílico derivado del plasma humano indicado para el control y la prevención de episodios hemorrágicos o para realizar cirugía electiva y de emergencia en pacientes con hemo ilia A (de iciencia hereditaria del factor VIII). (1)

Restricciones de uso

KOĀTE no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

-----DOSIS Y ADMINISTRACIÓN-----

Para uso intravenoso únicamente después de la reconstitución.

- Cada frasco de KOĀTE contiene la cantidad etiquetada de Factor VIII en unidades internacionales (UI). (2)
- Dosis requerida (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % de lo normal) x 0.5
- La frecuencia de la administración de KOĀTE está determinada por el tipo de episodio hemorrágico y la recomendación del médico tratante.

-----FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN ------

KOĀTE está disponible como polvo liofilizado para su reconstitución en frascos de un solo uso de 250, 500 y 1,000 unidades internacionales de actividad del factor VIII. (3)

------ CONTRAINDICACIONES ------

No utilice en pacientes que tengan reacciones de hipersensibilidad conocidas, incluida la ana ilaxia, a KOĀTE o sus componentes. (4)

----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ------

- Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. En caso de que se produzcan síntomas, suspenda KOĀTE y administre el tratamiento adecuado. (5.1)
- Puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del factor VIII en plasma o si las hemorragias no se controlan con una dosis apropiada, realice un ensayo que mida la concentración de inhibidores del factor VIII. (5.2)
- Monitoree la hemólisis intravascular y la disminución de los valores de hematocrito en pacientes con grupos sanguíneos A, B o AB que reciben dosis grandes o frecuentes. (5.3)
- KOĀTE está hecho de sangre humana y por lo tanto conlleva el riesgo de transmitir agentes infecciosos, por ejemplo, virus, la variante del agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). (5.4)

----- REACCIONES ADVERSAS -----

Las reacciones adversas más comunes a los medicamentos (con una frecuencia \geq 5% de los sujetos) observadas en el ensayo clínico fueron nerviosismo, dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, parestesia y visión borrosa. (6)

Para informar LA SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Grifols Therapeutics LLC al 1-800-520-2807 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o http://www.fda.gov/medwatch.

----- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

Pediátrico: la eliminación del factor VIII (basado en el peso corporal por kilogramo) es mayor en los niños. Es posible que se necesite una dosis más alta o más frecuente. (8.4)

Consulte el numeral 17 para información de asesoramiento al paciente. Revisado: Jun 2018

INFORMACIÓN COMPLETA DE LA PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

- 1 INDICACIONES Y USO
- 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
 - 2.1 Dosis
 - 2.2 Preparación y reconstitución
 - 2.3 Administración
- 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Reacciones de hipersensibilidad
 - 5.2 Anticuerpos neutralizantes
 - 5.3 Hemólisis intravascular

- 5.4 Agentes infecciosos transmisibles
- 5.5 Monitoreo: Análisis de laboratorio
- **6 REACCIONES ADVERSAS**
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
 - 6.2 Experiencia postmercadeo
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico
- 11 DESCRIPCIÓN
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - 12.1 Mecanismo de acción

- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 15 FUENTES BIBLIOGRÁFICAS
- 16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANEJO
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE
- * Las secciones o subsecciones omitidas en la información completa de la prescripción no se mencionan

INFORMACIÓN COMPLETA DE LA PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

KOĀTE® es un factor antihemofílico derivado del plasma humano indicado para el control y la prevención de episodios hemorrágicos o para realizar cirugía electiva y de emergencia en pacientes con hemofilia A (deficiencia hereditaria de factor VIII).

Restricciones de uso

KOĀTE no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso únicamente después de la reconstitución.

2.1 Dosis

- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, la ubicación y la magnitud del sangrado, así como el estado clínico del paciente.
- Cada frasco de KOĀTE está etiquetado con la potencia real del factor VIII en unidades internacionales (UI). El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que una UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dL.
- · La dosis requerida puede determinarse mediante la siguiente fórmula:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento del factor VIII deseado (% normal o UI/dL) x 0.5

• Estime el aumento máximo esperado in vivo del nivel del factor VIII, expresado como UI/dL (o % normal), utilizando la siguiente fórmula:

Incremento estimado del factor VIII

(% normal o UI/dL) = [Dosis total (UI)/Peso corporal (kg)] x 2

• Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (por ejemplo, la vida media, la recuperación *in vivo*) así como las respuestas clínicas. La dosis y la frecuencia deben basarse en la respuesta clínica de cada individuo.

Control y prevención de los episodios hemorrágicos

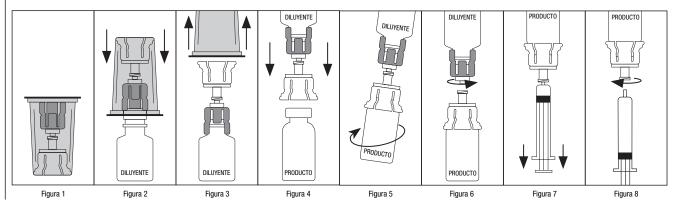
En la Tabla 1 se presenta una guía para la dosificación de KOĀTE para el control y la prevención de los episodios hemorrágicos (1.2). Debe considerarse la posibilidad de mantener una actividad del factor VIII en el rango objetivo o por encima de él.

Tabla 1: Pautas de dosificación para pacientes con hemofilia A

Tipo de sangrado	Factor VIII: nivel C requerido (% del normal)	Dosis (UI/kg)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor Hematomas grandes Cortadas o rasguños importantes Hemorragia articular sin complicaciones	30	15	12 (dos veces al día)	Hasta que la hemorragia se detenga y haya sanado (entre 1 y 2 días).
Moderado Sangrado por nariz, boca y encías Extracciones dentales Hematuria	50	25	12 (dos veces al día)	Hasta que haya sanado (entre 2 y 7 días, en promedio).
Mayor Hemorragia articular Hemorragia muscular Traumatismo grave Hematuria Hemorragia intracraneal e intraperitoneal	80-100	Inicial: 40-50 Mantenimiento: 25	12 (dos veces al día)	Durante al menos 3-5 días Hasta que haya sanado, máximo 10 días. La hemorragia intracraneal puede requerir una terapia de profilaxis durante un máximo de 6 meses.
Cirugía	Antes de la cirugía: 80-100 Después de la cirugía: 60-100	40-50 30-50	Una vez 12 (dos veces al día)	Antes de la cirugía Durante los próximos 7-10 días, o hasta que se haya sanado.

2.2 Preparación y reconstitución

- 1. Use la técnica aséptica (limpieza y desinfección) y una superficie de trabajo plana durante el procedimiento de reconstitución.
- 2. Lleve los frascos de KOĀTE y el diluyente (agua estéril para inyección) a temperatura ambiente antes de usarlos.
- 3. Retire la banda de sellar del frasco de KOĀTE. No utilice KOĀTE si falta la banda de sellar o muestra signos de manipulación y notifique a Grifols Therapeutics LLC inmediatamente.
- 4. Retire la tapa plástica del frasco de KOĀTE y limpie la parte superior del tapón con un hisopo con alcohol. Deje que el tapón se seque.
- 5. Repita este paso con el frasco de agua estéril.
- 6. Abra el paquete estéril de Mix2Vial® despegando la tapa (Figura 1). No retire el dispositivo del paquete.
- 7. Ponga el frasco de diluyente en posición vertical sobre una superficie plana. Sosteniendo firmemente el frasco de diluyente, empuje el extremo azul del Mix2Vial hacia abajo hasta que el pico penetre en el tapón (Figura 2).
- 8. Retire el empaque exterior transparente del Mix2Vial y deséchelo (Figura 3).
- 9. Coloque el frasco de KOĀTE en posición vertical sobre una superficie plana e invierta el frasco de diluyente con el Mix2Vial todavía pegado.
- 10. Mientras sostiene el frasco de KOĀTE firmemente en una superficie plana, empuje el extremo transparente del Mix2Vial hacia abajo hasta que el pico penetre en el tapón (Figura 4). El diluyente se transferirá automáticamente al frasco de KOĀTE por el vacío que contiene.
 Nota: Si el Mix2Vial está conectado en ángulo, se puede liberar el vacío del frasco del producto y el diluyente no se transferirá a este. Si se pierde el vacío, utilice una jeringa y una aguja estériles para extraer el agua estéril del frasco de diluyente e inyéctela en el frasco de KOĀTE, dirigiendo el chorro de líquido contra la pared de dicho frasco.
- 11. Con el diluyente y los frascos de KOĀTE todavía unidos al Mix2Vial, agite vigorosamente durante 10 a 15 segundos, luego gire suavemente (Figura 5) hasta que el polvo se disuelva completamente. Evite el exceso de espuma. La solución reconstituida debe tener un color entre transparente y opalino. No la utilice si observa partículas o decoloración.
- 12. Retire el frasco de diluyente y el extremo azul del frasco de Mix2Vial (Figura 6) sujetando cada lado del adaptador del frasco y girando en sentido contrario a las agujas del reloj.
- 13. Extraiga aire con una jeringa vacía y estéril. Conecte la jeringa al extremo transparente del Mix2Vial presionando y girando en el sentido de las agujas del reloj y empuje el aire dentro del frasco de KOĀTE.
- 14. Inmediatamente invierta el sistema hacia abajo y luego extraiga el KOĀTE reconstituido con la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura 7).
- 15. Retire la jeringa llena del Mix2Vial girando en sentido contrario a las agujas del reloj (Figura 8). Utilice KOĀTE dentro de las tres horas siguientes a la reconstitución. No refrigere después de la reconstitución.



2.3 Administración

Sólo para administración intravenosa

- Si la dosis requiere más de un frasco de KOĀTE:
 - o Reconstituya cada frasco usando un nuevo Mix2Vial.
 - o Prepare toda la solución en una sola jeringa.
- Inspeccione visualmente la solución final para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No la utilice si observa partículas o decoloración.
- Conecte la jeringa al extremo del conector de un equipo de infusión.
- Administre por vía intravenosa. La velocidad de administración se debe determinar de acuerdo con el nivel de comodidad del paciente, y no a más de 10 mL por minuto.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

KOĀTE® (Factor [Humano] Antihemofílico) está disponible como polvo liofilizado para su reconstitución en frascos de un solo uso de 250, 500 y 1,000 UI de actividad de Factor VIII. La potencia real del Factor VIII está etiquetada en cada frasco de KOĀTE.

4 CONTRAINDICACIONES

KOĀTE está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxis, KOĀTE o sus componentes. [Consulte la descripción (11)]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. as señales iniciales de reacciones de hipersensibilidad, que pueden evolucionar hacia la anafila ia, pueden incluir angioedema, o presión en el pecho, hipotensión, sarpullido, náuseas, vómitos, parestesia, agitación, sibilancia y disnea. En caso de presentar síntomas de hipersensibilidad, suspenda inmediatamente el uso del producto y administre el tratamiento de emergencia apropiado.

5.2 | Anticuerpos neutralizantes

Puede producirse formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII. Monitoree todos los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del factor VIII en el plasma o si las hemorragias no se controlan con una dosis apropiada, realice un ensayo que mida la concentración de inhibidores del factor VIII [Consulte Advertencias y precauciones (5.5)]

5.3 Hemólisis intravascular

KOĀTE contiene isoaglutininas del grupo sanguíneo que no son clínicamente significativas cuando se utilizan pequeñas dosis para tratar episodios hemorrágicos menores. Sin embargo, cuando se administran dosis grandes o frecuentes de KOĀTE a pacientes con grupos sanguíneos A, B o AB, puede producirse una anemia hemolítica aguda, lo que resulta en un aumento de la tendencia a la hemorragia o en una hiperfibrinogenemia. Monitoree estos pacientes con el fin de detectar señales de hemólisis intravascular y hematocrito bajo [Consulte Advertencias y precauciones (5.5)]. Si esta afección se produce y conduce a una anemia hemolítica progresiva, suspenda KOĀTE y considere la posibilidad de administrar glóbulos rojos de tipo O serológicamente compatibles y proporcionar una terapia alternativa.

5.4 Agentes infecciosos transmisibles

Dado que KOĀTE está hecho de sangre humana, puede conllevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos, por ejemplo, virus, la variante del agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (variant Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD) y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD). También existe la posibilidad de que haya agentes infecciosos desconocidos en el producto. El riesgo de que el producto transmita virus se ha reducido mediante el examen de los donantes de plasma para determinar si han estado expuestos a ciertos virus, la realización de pruebas para detectar la presencia de determinadas infecciones virales actuales y la inactivación y eliminación de ciertos virus durante la fabricación. A pesar de estas medidas, este producto puede seguir transmitiendo enfermedades.

Informe todas las infecciones que el médico sospeche que hayan sido transmitidas por este producto a Grifols Therapeutics LLC al 1-800-520-2807.

5.5 Monitoreo: Análisis de laboratorio

- Monitoree los niveles de actividad del factor VIII en el plasma mediante una prueba validada (p. ej., un ensayo de coagulación de una etapa) para confirmar que se han alcanzado y mantenido los niveles adecuados de factor VIII. Consulte Dosificación y administración (2.1]
- Monitoree el desarrollo de los inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de factor VIII o si las hemorragias no se controlan con la dosis esperada de KOĀTE, realice un ensayo de inhibidores de Bethesda. Use las Unidades Bethesda (Bethesda Units, BU) para informar los niveles de inhibidores.
- Monitoree la hemólisis intravascular y la disminución de los valores de hematocrito en pacientes con grupos sanguíneos A, B o AB que reciben grandes o frecuentes dosis de KOĀTE.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes a los medicamentos (con una frecuencia ≥ 5% de los sujetos) observadas en el ensayo clínico fueron nerviosismo, dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, parestesia y visión borrosa.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacción adversa observadas no pueden compararse directamente con las tasas de otros ensayos clínicos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica

La evaluación de la seguridad de KOĀTE se basa en los datos de un ensayo clínico de seguridad, farmacocinética (pharmacokinetic, PK) y eficacia en dos etapas, en el que se evaluó la seguridad de 20 sujetos con hemofilia A grave (<1% de actividad del factor VIII endógeno). Diecinueve sujetos se inscribieron en la etapa I del ensayo, incluyendo 15 caucásicos, 3 hispanos y 1 negro. La edad media era de 29 años (rango: 13.9 - 46.4 años). Diecinueve sujetos, entre ellos los 18 que completaron la etapa I, más un nuevo sujeto se inscribieron en la etapa II. La edad media fue de 30 años (rango: 13.9 - 46.4). Los sujetos recibieron un total de 1053 infusiones. Se informó sobre diez reacciones adversas relacionadas con 7 infusiones en 4 sujetos. Estas fueron: nerviosismo (2 sujetos [10%]), dolor de cabeza (1 sujeto [5%]), dolor abdominal (1 sujeto [5%]), náuseas (1 sujeto [5%]), parestesia (1 sujeto [5%]) y visión borrosa (1 sujeto [5%]).

Inmunogenicidad

Se monitoreó a los sujetos para detectar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII mediante el ensayo Bethesda al inicio y a las 8, 17 y 26 semanas. En el ensayo clínico no se observaron pruebas de formación de inhibidores.

La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influida por varios factores, como la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el momento de la toma de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, puede ser engañoso comparar la incidencia de los anticuerpos contra KOĀTE en el estudio descrito anteriormente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios o con otros productos.

6.2 Experiencia postmercadeo

Dado que informar sobre las reacciones adversas después de la comercialización es voluntario y proviene de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable la frecuencia de esas reacciones o establecer una relación causal con la exposición al producto

• Trastornos del sistemasanquíneo y linfático: inhibición del factor VIII, anemia hemolítica

Trastornos del sistemainmunológico: hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, sarpullido, prurit

• Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: hemorragia posterior al procedimiento

Trastornos del sistemanervioso:
 convulsión clónica-tónica generalizada

7 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

7.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No existe información sobre el uso de KOĀTE en mujeres embarazadas que indique el riesgo asociado al fármaco. No se han realizado estudios de reproducción animal utilizando KOĀTE. Se desconoce si KOĀTE puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. KOĀTE debe darse a una mujer embarazada sólo si es estrictamente necesario. En la población general de los EE.UU., el riesgo estimado de defectos de nacimiento importantes y abortos en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay información sobre la presencia de KOĀTE en la leche humana, los efectos en el niño lactante o los efectos en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir KOĀTE y cualquier posible efecto adverso en el niño lactante como resultado de KOĀTE o de la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en 20 pacientes pediátricos previamente tratados entre 2.5 y 16 años de edad. Los sujetos recibieron 208 infusiones de KOĀTE para el tratamiento o el control de los episodios hemorrágicos, incluyendo el tratamiento perioperatorio y la profilaxis de rutina. Los niños presentan una vida media más corta y una menor recuperación del factor VIII que los adultos. Dado que la eliminación del factor VIII (basado en el peso corporal por kilogramo) es mayor en los niños, puede ser necesaria una dosis mayor o más frecuente.

8.5 Uso geriátrico

En los estudios clínicos de KOĀTE no se incluyó a ningún sujeto de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Individualice la selección de la dosis para los pacientes geriátricos.

11 DESCRIPCIÓN

KOĀTE, factor antihemofílico (humano), es un concentrado estéril, estable y seco de factor antihemofílico humano en forma de polvo liofilizado para reconstitución mediante una inyección intravenosa. El producto se suministra en frascos de un solo uso que contienen nominalmente 250, 500 o 1,000 unidades internacionales (UI o unidades). Cada frasco de KOĀTE está etiquetado con la cantidad real de Factor VIII expresada en UI. Una UI está definida por la actual Norma Internacional de la Organización Mundial de la Salud para el concentrado de factor VIII, la cual se puede rastrear hasta el nivel de factor VIII que se encuentra en 1 mL de un lote fresco de plasma humano. El producto final, cuando se reconstituye según las instrucciones, no contiene más de (Not More Than, NMT) 1500 μg/mL polietilenglicol (PEG), NMT 0.05 M glicina, NMT 25 μg/mL polisorbato 80, NMT 5 μg/g tri-n-butil fosfato (TNBP), NMT 3 mM calcio, NMT 1 μg/mL aluminio, NMT 0.06 M histidina, y NMT 10 mg/mL albúmina humana.

KOĀTE se purific a partir de la fracción insoluble en frío del plasma humano acumulado; el proceso de fabricación incluye el tratamiento con disolvente/detergente (TNBP y polisorbato 80) y el tratamiento térmico del recipiente final liofilizado. Un paso de cromatografía de permeación en gel cumple con el doble propósito de reducir la cantidad de TNBP y polisorbato 80, así como de aumentar la pureza del Factor VIII en KOĀTE entre 300 y 1,000 veces sobre el plasma entero. Cuando se reconstituye según las instrucciones, KOĀTE contiene aproximadamente de 50 a 150 veces más de factor VIII que un volumen igual de plasma fresco. La actividad específica después de la adición de albúmina humana está en el rango de 9 a 22 unidades/mg de proteína. KOĀTE también contiene el factor von Willebrand que se produce de forma natural y que se copurifica como parte del proceso de fabricación.

El proceso de fabricación de KOĀTE incluye dos pasos específicos relacionados con la capacidad de inactivación del virus. La etapa de tratamiento con disolvente/detergente tiene la capacidad de inactivar los virus cubiertos (como el VIH, el VHC [virus de la hepatitis C], VHB [virus de la hepatitis B], y el VNO [virus del Nilo Occidental]). El tratamiento térmico a 80°C durante 72 horas tiene la capacidad de inactivar los virus cubiertos (como el VHH y el VHC) así como los virus no cubiertos (como el VHA [virus de la hepatitis A] y el parvovirus B19). El paso de precipitación/filtración profunda de polietilenglicol (PEG) tiene la capacidad de eliminar tanto los virus cubiertos como los no cubiertos. En la Tabla 2 se presentan los factores de reducción de virus acumulados para el proceso de fabricación de KOĀTE.

Tabla 2: Capacidad de eliminación de virus (Log,n) para el proceso de fabricación del factor antihemofílico (humano)

	Virus cubiertos			Virus no cubiertos				
	VIH-1	BVDV	PRV	VSV	VNO	Reo3	VHA	PPV
Modelo para	VIH-1/2	VHC	Virus grandes de ADN cubiertos (por ejemplo, el virus del herpes)	Virus del ARN cubier- tos	VNO	Virus no cubiertos	VHA	Parvovirus B19
Factor de reducción global	≥ 12.0	≥ 11.5	≥ 10.8	≥ 10.9	≥ 5.9*	≥ 9.9	≥ 5.5	4.8

^{*} La inactivación del VNO se evaluó sólo para el paso de tratamiento con disolvente o detergente

Además, se investigó el proceso de fabricación de KOĀTE por su capacidad para disminuir la infectividad de un agente experimental de la encefalopatía espongiforme transmisible (EET), que se considera un modelo para la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) y los agentes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). Se ha demostrado que el proceso de fabricación disminuye la infectividad del EET de ese agente modelo experimental (una reducción total de 5.1 log₁₀), lo que proporciona una garantía razonable de que se eliminarán los bajos niveles de infectividad del agente vCJD/CJD, si están presentes en el material de partida.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

KOĀTE reemplaza temporalmente el Factor VIII de coagulación faltante que se necesita para una hemostasia efectiva. 12.2

Farmacodinámica

La hemofilia A es un trastorno hemorrágico caracterizado por una deficiencia del factor VIII de coagulación funcional, que da lugar a un tiempo de coagulación plasmática prolongado, medido por el ensayo de tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa). El tratamiento con KOĀTE normaliza el TTPa durante el período de dosificación efectiva.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de KOĀTE se evaluó en un ensayo clínico prospectivo de dos etapas en 20 pacientes previamente tratados (Previously Treated Patients, PTP) con hemofilia A grave. En la etapa I, los parámetros de PK de 19 sujetos se basaron en la actividad del factor VIII en el plasma tras una única infusión intravenosa de 50 UI/kg de KOĀTE. La bioequivalencia del KOĀTE tratado con calor seco con el KOĀTE sin calentar se demostró comparando el C_{máx} y el área bajo la curva (Area Under the Curve, AUC)₀₋₄₈ (Tabla 3). El incremento de la recuperación *in vivo* diez minutos después de la infusión del KOĀTE tratado con calor seco fue de 1.90% unidades/kg (el KOĀTE sin calentar fue de 1.82% unidades/kg). La vida media biológica fue de 16.1 horas.

En la etapa II del estudio, los participantes recibieron tratamientos de KOĀTE durante seis meses con terapia en el hogar con una mediana de 52 días (rango de 23 a 94 días). Al final de 6 meses, la media de AUC_{0-48} fue de 1471 \pm 237 UI·hr/100 mL, el $C_{m\acute{a}x}$ fue de 99 \pm 13 unidades/100 mL, y el $t_{1/2}$ fue de 16 \pm 3.9 horas.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos (PK) de KOĀTE (etapa I del ensayo cruzado)

Parámetro	KOĀTE Tratamiento con calor seco (media ± SD)	KOĀTE Sin calentar (media ± SD)
AUC ₀₋₄₈ (UI·hr/mL)	1432 ± 288	1477 ± 343
C _{máx} (UI/mL)	103 ± 19	99 ± 20
T _{máx} (hr)	0.41 ± 0.26	0.43 ± 0.44
Vida media (hr)	16.1 ± 3.2	16.1 ± 5.1

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de KOĀTE para el tratamiento de los episodios hemorrágicos se demostró en un ensayo clínico de dos etapas, seguridad, PK y eficacia. La etapa I fue un estudio aleatorio, a ciegas, de dosis única, cruzado y de PK que comparaba KOĀTE tratado con calor con KOĀTE sin calor. Se asignaron diecinueve sujetos al azar y recibieron una dosis única, calentada o sin calentar, de 50 Ul/kg de KOĀTE para la evaluación de PK. La etapa II comprendió un estudio de seguridad de 6 meses en dos centros de hemofilia. Diecinueve sujetos recibieron KOĀTE, incluyendo el tratamiento y el control de los episodios hemorrágicos a petición. Las poblaciones del estudio incluyeron 15 caucásicos, 3 hispanos y 1 negro. Se trataron 306 episodios hemorrágicos, de los cuales el 82% se trataron con una sola infusión de Factor VIII.

15 FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia (Pautas para el manejo de la hemofilia). Hemofilia 2013;19(1):e1-4
- 2. Abildgaard CF. Current concepts in the management of hemophilia (Conceptos actuales sobre el manejo de la hemofilia). Semin Hematol 1975;12(3):223-32.

SUMINISTRO. ALMACENAMIENTO Y MANEJO 16

Cómo se suministra

KOĀTE se suministra en frascos de un solo uso que contienen 250, 500 o 1,000 UI de actividad de factor VIII, envasados con 5 mL o 10 mL de agua estéril para inyección y un dispositivo de transferencia Mix2Vial[®]. La cantidad real de KOĀTE en UI se indica en las etiquetas de la caja y de cada frasco.

Los componentes utilizados en el empaque de KOĀTE no están hechos de látex de caucho natural.

Concentración	Número NDC del cartón (Kit)		
250 UI	76125-256-20 o 76125-257-25		
500 UI	76125-668-30 o 76125-663-50		
1,000 UI	76125-676-50 o 76125-678-10		

Almacenamiento y manejo

- Almacene KOĀTE en su envase original para protegerlo de la luz.
- Almacene el paquete de KOĀTE a una temperatura de 2 a 8°C (36 a 46°F). No lo congele.
- KOĀTE también se puede almacenar a temperatura ambiente (hasta 25°C o 77°F) hasta por 6 meses.
- No utilice después de la fecha de vencimiento.
- Utilice el KOATE reconstituido de manera inmediata o dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE 17

- Informe a los pacientes para que notifiquen de manera inmediata a su profesional de la salud sobre las siguientes señales y síntomas iniciales de reacciones de hipersensibilidad: angioedema, opresión en el pecho, hipotensión, sarpullido, náuseas, vómito, parestesia, agitación, sibilancia y disnea [Consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Informe a los pacientes que el desarrollo de inhibidores del factor VIII es una posible complicación del tratamiento con KOĀTE. Asesore a los pacientes para que se comuniquen con su proveedor de atención médica para recibir tratamiento y/o evaluación adicional si experimentan una falta de respuesta clínica a KOĀTE porque esto puede ser una manifestación de un inhibidor [Consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Informe a los pacientes que KOĀTE está hecho de plasma humano y puede conllevar un riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Si bien el riesgo de que KOĀTE pueda transmitir una infección se ha reducido mediante el examen de los donantes de plasma para determinar si han estado expuestos anteriormente, las pruebas del plasma donado y la inactivación o eliminación de ciertos virus durante la fabricación, los pacientes deben comunicar cualquier síntoma que les preocupe. [Consulte Advertencias y precauciones (5.4)]

Fabricado para: Kedrion Biopharma Inc.

400 Kelby Street, Fort Lee, NJ 07024

Fabricado por: Grifols Therapeutics LLC

Research Triangle Park, NC 27709 USA Licencia de los EE.UU. No. 1871

Mix2Vial® es una marca registrada de Medimop Medical Projects Ltd.

3051848