

**ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN**  
**Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar KOÄTE® de manera segura y efectiva. Consulte la información completa de la prescripción para KOÄTE.**

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

----- **CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES** -----

Dosis y administración (2.1, 2.2) Dic/2015  
 Contraindicaciones (4) Dic/2015  
 Advertencias y precauciones, Anticuerpos neutralizantes (5.2) Dic 2015

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

KOÄTE 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 filia A (de icencia hereditaria del factor VIII). (1)

Restricciones de uso

KOÄTE 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 KOÄTE 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 KOÄTE está determinada por el tipo de episodio hemorrágico y la recomendación del médico tratante.

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

KOÄTE 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 KOÄTE 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 KOÄTE 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)
- KOÄTE 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 ≥ 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 postmercado
- 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

KOÄTE® 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

KOÄTE 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 KOÄTE 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:

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

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

$$\text{Incremento estimado del factor VIII (\% normal o UI/dL)} = [\text{Dosis total (UI)/Peso corporal (kg)}] \times 2$$

- 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

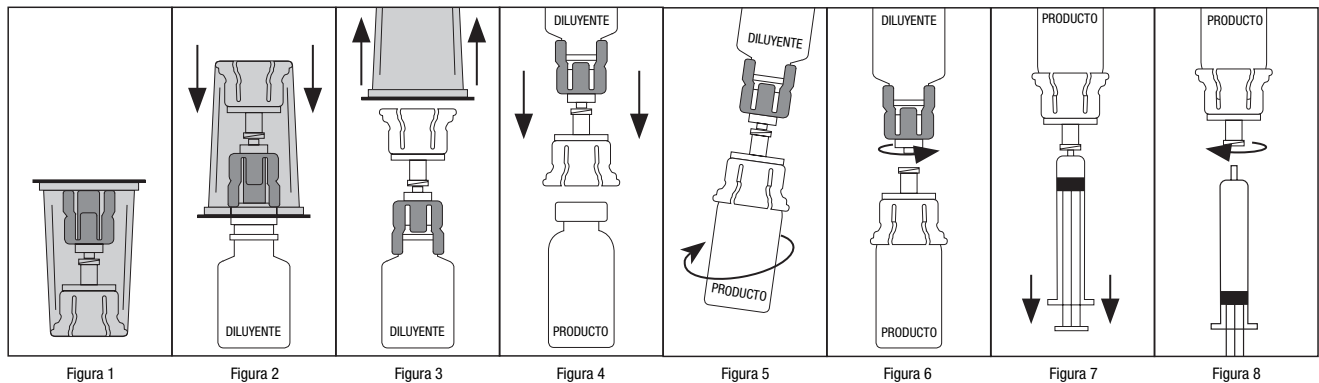
En la Tabla 1 se presenta una guía para la dosificación de KOÄTE para el control y la prevención de los episodios hemorrágicos (1.2). Debe considerarse la posibilidad de mantener una actividad del factor VIII en el rango objetivo o por encima de él.

**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)
<b>Menor</b> 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).
<b>Moderado</b> 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).
<b>Mayor</b> 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.
<b>Cirugía</b>	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 KOÄTE y el diluyente (agua estéril para inyección) a temperatura ambiente antes de usarlos.
3. Retire la banda de sellar del frasco de KOÄTE. No utilice KOÄTE 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 KOÄTE 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 KOÄTE en posición vertical sobre una superficie plana e invierta el frasco de diluyente con el Mix2Vial todavía pegado.
10. Mientras sostiene el frasco de KOÄTE 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 KOÄTE 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 KOÄTE, dirigiendo el chorro de líquido contra la pared de dicho frasco.
11. Con el diluyente y los frascos de KOÄTE 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 KOÄTE.
14. Inmediatamente invierta el sistema hacia abajo y luego extraiga el KOÄTE 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 KOÄTE 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 KOÄTE:
  - Reconstituya cada frasco usando un nuevo Mix2Vial.
  - 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

KOÄTE® (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 KOÄTE.

### 4 CONTRAINDICACIONES

KOÄTE está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, KOÄTE 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. Las señales iniciales de reacciones de hipersensibilidad, que pueden evolucionar hacia la anafilaxia, pueden incluir angioedema, opresión 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

KOÄTE 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 KOÄTE 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 KOÄTE 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 KOÄTE 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 KOÄTE, 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 KOÄTE.

### 6 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.

#### 6.1 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 KOÄTE 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 KOATE en el estudio descrito anteriormente con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios o con otros productos.

### **6.2 Experiencia postmercado**

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 sistema sanguíneo y linfático: inhibición del factor VIII, anemia hemolítica
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, sarpullido, prurito
- Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: hemorragia posterior al procedimiento
- Trastornos del sistema nervioso: convulsión clónica-tónica generalizada

## **7 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **7.1 Embarazo**

#### Resumen de los riesgos

No existe información sobre el uso de KOATE en mujeres embarazadas que indique el riesgo asociado al fármaco. No se han realizado estudios de reproducción animal utilizando KOATE. Se desconoce si KOATE puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. KOATE 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 KOATE 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 KOATE y cualquier posible efecto adverso en el niño lactante como resultado de KOATE 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 KOATE 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 KOATE 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**

KOATE, 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 KOATE 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-butyl fosfato (TNBP), NMT 3 mM calcio, NMT 1 µg/mL aluminio, NMT 0.06 M histidina, y NMT 10 mg/mL albúmina humana.

KOATE se purifica 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 KOATE entre 300 y 1,000 veces sobre el plasma entero. Cuando se reconstituye según las instrucciones, KOATE 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. KOATE 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 KOATE 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 VIH 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 KOATE.

**Tabla 2: Capacidad de eliminación de virus (Log<sub>10</sub>) 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 cubiertos	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 KOÅTE 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 log<sub>10</sub>), 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

KOÅTE 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 KOÅTE normaliza el TTPa durante el período de dosificación efectiva.

### 12.3 Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de KOÅTE 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 KOÅTE. La bioequivalencia del KOÅTE tratado con calor seco con el KOÅTE sin calentar se demostró comparando el C<sub>máx</sub> y el área bajo la curva (Area Under the Curve, AUC)<sub>0-48</sub> (Tabla 3). El incremento de la recuperación *in vivo* diez minutos después de la infusión del KOÅTE tratado con calor seco fue de 1.90% unidades/kg (el KOÅTE 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 KOÅTE 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<sub>0-48</sub> fue de 1471 ± 237 UI·hr/100 mL, el C<sub>máx</sub> fue de 99 ± 13 unidades/100 mL, y el t<sub>1/2</sub> fue de 16 ± 3.9 horas.

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

Parámetro	KOÅTE Tratamiento con calor seco (media ± SD)	KOÅTE Sin calentar (media ± SD)
AUC <sub>0-48</sub> (UI·hr/mL)	1432 ± 288	1477 ± 343
C <sub>máx</sub> (UI/mL)	103 ± 19	99 ± 20
T <sub>máx</sub> (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 KOÅTE 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 KOÅTE tratado con calor con KOÅTE sin calor. Se asignaron diecinueve sujetos al azar y recibieron una dosis única, calentada o sin calentar, de 50 UI/kg de KOÅTE para la evaluación de PK. La etapa II comprendió un estudio de seguridad de 6 meses en dos centros de hemofilia. Diecinueve sujetos recibieron KOÅTE, 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.

## 16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

### Cómo se suministra

KOÄTE 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 KOÄTE en UI se indica en las etiquetas de la caja y de cada frasco.

Los componentes utilizados en el empaque de KOÄTE 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 KOÄTE en su envase original para protegerlo de la luz.
- Almacene el paquete de KOÄTE a una temperatura de 2 a 8°C (36 a 46°F). No lo congele.
- KOÄTE 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 KOÄTE reconstituido de manera inmediata o dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

- 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 KOÄTE. 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 KOÄTE porque esto puede ser una manifestación de un inhibidor [*Consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Informe a los pacientes que KOÄTE está hecho de plasma humano y puede conllevar un riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Si bien el riesgo de que KOÄTE 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: **Kedron  
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