

KOĀTE®

[Factor (humano) antihemofílico]

COMPROMISO DE SEGURIDAD

TRABAJO CONJUNTO,
Kedrion Biopharma
y sus socios están
comprometidos con la
SEGURIDAD DE KOĀTE



USO APROBADO

KOĀTE (Factor [humano] antihemofílico) es un medicamento que se utiliza para el control y la prevención de los episodios hemorrágicos o para realizar cirugía electiva y de emergencia en pacientes con hemofilia A (deficiencia hereditaria de factor VIII). KOĀTE no está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Consulte la Información de Seguridad Importante en todo el documento y la Información Completa de la Prescripción que se adjunta.

11

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

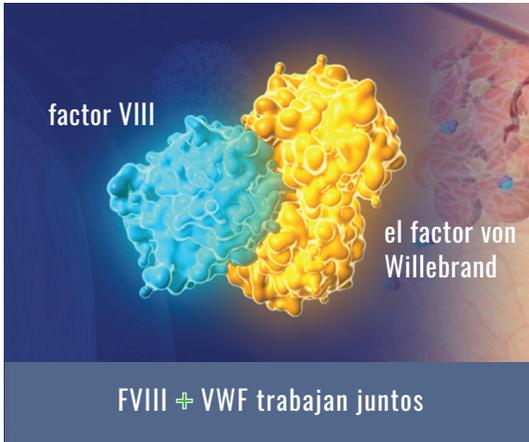
Hemofilia A y FVIII

El factor ocho (FVIII) es un “factor de coagulación”, una proteína en la sangre que se necesita para que la sangre coagule correctamente.¹

La hemofilia A es un trastorno hemorrágico hereditario en el que no hay suficiente FVIII activo en el cuerpo para permitir la coagulación de la sangre. Las personas con hemofilia A sangran durante más tiempo y con más frecuencia que otras personas.¹

El tratamiento más común para la hemofilia A es la terapia de reemplazo del FVIII, en la que se inyecta FVIII (administrado por vía intravenosa) para reemplazar el FVIII faltante o no funcional en la sangre.²

KOÄTE es un producto de reemplazo del FVIII derivado del plasma, lo que significa que se purifica a partir del plasma sanguíneo que donan personas sanas.²



factor VIII

el factor von Willebrand

FVIII + VWF trabajan juntos

- + En el cuerpo, el FVIII está unido naturalmente a una proteína llamada factor von Willebrand (VWF)³
- + El VWF es importante para la estabilidad del FVIII y para el transporte del FVIII al lugar de la lesión³
- + KOÄTE contiene VWF natural, que se copurifica durante el proceso de fabricación⁴

*KOÄTE no está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

- No utilice KOÄTE si ha presentado una reacción alérgica a KOÄTE o cualquiera de sus componentes.
- Cuénteles a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones, incluyendo cualquier medicamento que tome, con o sin receta, tales como los medicamentos de venta libre, suplementos o remedios herbales.

Comprometidos con la seguridad en cada paso

El material de partida de KOÄTE es el plasma humano, la porción líquida y de color pajizo de la sangre en la que se suspenden las células sanguíneas. Dado que los factores de coagulación como el FVIII constituyen sólo una pequeña porción de las proteínas que se encuentran en el plasma, KOÄTE está hecho de plasma recolectado de muchos donantes de los Estados Unidos.

En este folleto, aprenderá cómo se fabrica KOÄTE, comenzando con una estricta evaluación y prueba de los donantes y terminando con 2 pasos específicos relacionados con la inactivación viral.

Cada paso del proceso de fabricación está diseñado para aumentar la seguridad de KOÄTE.

Ha habido **CERO** casos documentados de transmisión de virus asociados al proceso actual de fabricación de KOÄTE.⁵

Tenga en cuenta que KOÄTE está hecho de sangre humana y, por lo tanto, todavía conlleva un riesgo de transmisión de agentes infecciosos.

Consulte la Información de Seguridad Importante en todo el documento y la Información Completa de la Prescripción que se adjunta.

FARMACOVIGILANCIA



VALIDACIÓN



CALOR SECO



DISOLVENTE/DETERGENTE



PURIFICACIÓN DE KOÄTE



PRUEBAS A LOS LOTES DE FABRICACIÓN DE PLASMA



60 DÍAS DE ESPERA



GESTIÓN DEL INVENTARIO DE PLASMA



PRUEBAS DE DONACIÓN: PRUEBA DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDO NUCLEICO (NUCLEIC ACID AMPLIFICATION TESTING, NAT)



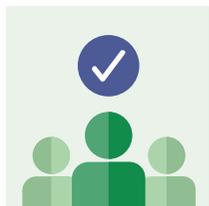
PRUEBAS DE DONACIÓN: SEROLOGÍA



SELECCIÓN DE DONANTES



LA FABRICACIÓN COMIENZA CON LA SELECCIÓN DE DONANTES ESTADOUNIDENSES CALIFICADOS Y RIGUROSAS PRUEBAS DE DONACIÓN



1. SELECCIÓN DE DONANTES: SOLO DONANTES CALIFICADOS* PROPORCIONAN EL PLASMA PARA KOÅTE

Los estrictos estándares de seguridad de la fabricación de KOÅTE empiezan con la cuidadosa selección de los donantes en los centros de donación de plasma con licencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drugs Administration, FDA) aquí en los Estados Unidos. Para calificar*, los donantes deben⁶:

- + Pasar dos exámenes médicos separados
- + Obtener un resultado negativo del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) en dos ocasiones separadas
- + Regresar dentro de 6 meses para hacer una segunda donación

Esto significa que el plasma de un donante de única vez, incluso cuando todos los resultados de las pruebas virales sean negativos, no se utilizará para fabricar KOÅTE.

***La Asociación Terapéutica de Proteína Plasmática (Plasma Protein Therapeutics Association, PPTA)**

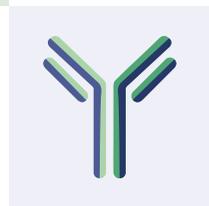
Estándares como los requisitos de Donante Calificado y los del Registro Nacional de Aplazamiento de Donantes (National Donor Deferral Registry, NDDR) son administrados por la PPTA, que representa a los fabricantes de terapia de plasma y a más de 450 centros de recolección de plasma de los Estados Unidos. Sus normas voluntarias van más allá de los requisitos reglamentarios para la recolección, procesamiento y pruebas de plasma humano. Kedrion Biopharma está certificada por la PPTA, que proporciona una verificación independiente del cumplimiento de estas normas.⁷

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

- Las reacciones alérgicas, incluyendo las reacciones alérgicas graves que ponen en peligro la vida, son posibles a causa de la administración de preparaciones de factor antihemofílico como KOÅTE. Informe inmediatamente a su médico de cualquiera de los siguientes signos o síntomas de una reacción alérgica: inflamación de la garganta, opresión en el pecho, presión arterial baja, sarpullido, náuseas, vómito, sensación de hormigueo o pinchazo, agitación, sibilancia o dificultad para respirar

Consulte la Información de Seguridad Importante en todo el documento y la Información Completa de la Prescripción que se adjunta.

EL PLASMA DONADO SE ANALIZA PARA ENCONTRAR CONTAMINACIÓN VIRAL DE 2 MANERAS DIFERENTES

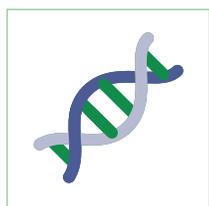


2. PRUEBAS DE DONACIÓN: SEROLOGÍA

La serología es un proceso que analiza el plasma donado en busca de “marcadores” que nos indiquen que un donante ha estado expuesto a un virus y podría transmitirlo a otros. Las donaciones se analizan para detectar marcadores de virus como el^{8,9}:



- + VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- + VHB: virus de la hepatitis B
- + VHC: virus de la hepatitis C
- + B19V: parvovirus humano B19



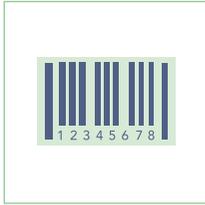
3. PRUEBAS DE DONACIÓN: PRUEBA DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDO NUCLEICO (NAT)

La NAT detecta el material genético de los virus en el plasma. La NAT es muy sensible y puede detectar los virus antes de que el donante tenga algún síntoma y antes de que se puedan detectar los marcadores mediante pruebas serológicas.^{8,9}

¿Qué impide que un donante con un resultado de prueba viral positivo haga una donación en otro centro? El Registro Nacional de Aplazamiento de Donantes (NDDR)

Cualquier persona que tenga un resultado positivo en una prueba de VIH, VHB o VHC en un centro de donación de plasma se ingresa en esta base de datos nacional. Estos individuos no pueden donar plasma en ningún centro de los EE.UU. o Canadá. Todos los donantes primerizos se verifican contra el NDDR.⁶

CADA UNIDAD DE PLASMA SE RASTREA CUIDADOSAMENTE



4. GESTIÓN DEL INVENTARIO DE PLASMA

A medida que cada unidad de plasma donado pasa por las pruebas virales y la fabricación, se debe identificar y rastrear. Cada unidad de plasma recibe un código de barras que la identifica de forma exclusiva como procedente de un donante en particular.



5. ESPERA DE 60 DÍAS

Cada unidad de plasma donado se mantiene en cuarentena durante al menos 60 días después de la donación. Esto permite la identificación y destrucción de cualquier plasma debido a cualquier situación como⁷:

PRUEBAS VIRALES



POSITIVO



NEGATIVO

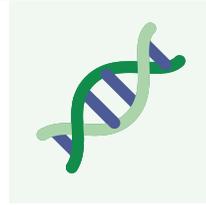
- + Resultado positivo de la prueba viral
- + Comportamiento de alto riesgo del donante
- + Viajes internacionales [viajes a ciertos países durante una época en la que la transmisión de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) era un riesgo conocido]¹⁰

Las pruebas virales se hacen después de que las donaciones individuales se combinan en grupos de muestras múltiples. Si alguna de las pruebas virales resulta positiva, la muestra contaminada se identifica y se destruye, y el donante se localiza y se ingresa al NDDR.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

- Los anticuerpos que neutralizan el factor VIII (también conocidos como inhibidores), que pueden hacer que el producto sea menos eficaz o ineficaz, pueden formarse con el uso de KOÅTE. Su proveedor de atención médica lo monitoreará para detectar el desarrollo de inhibidores.
- Existe el riesgo de que aumente la ruptura de los glóbulos rojos (o anemia hemolítica) en pacientes con grupos sanguíneos A, B o AB cuando se administran dosis grandes o frecuentes de KOÅTE. Su proveedor de atención médica le controlará los niveles de glóbulos rojos y estará atento a las señales de ruptura de los mismos.

EL COMIENZO DE LA FABRICACIÓN



6. PRUEBAS A LOS LOTES DE FABRICACIÓN DE PLASMA

- + Las donaciones de plasma autorizado se combinan en 3,000-10,000 lotes de fabricación unitarios, que luego pasan por otra ronda de pruebas NAT.⁷
- + Los lotes de fabricación que pasan esta segunda ronda de NAT se autorizan para su posterior procesamiento.



7. PURIFICACIÓN DE KOÅTE



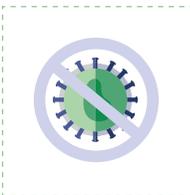
- + Durante la fabricación, KOÅTE se purifica separando el complejo FVIII/VWF del material no deseado en el plasma.
- + También se ha demostrado que estas medidas inactivan o eliminan los virus que pueden haber permanecido en el lote de fabricación a pesar de los pasos 1 a 6.^{4,9}

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

- KOÅTE está hecho de sangre humana y, por lo tanto, conlleva el riesgo de transmitir agentes infecciosos, como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) o agentes infecciosos desconocidos. Consulte con su proveedor de atención médica si tiene alguna pregunta o preocupación.
- En un estudio clínico, los efectos secundarios más comunes asociados con la infusión de KOÅTE fueron nerviosismo, dolor de cabeza, dolor abdominal (dolor de estómago), náuseas, sensación de hormigueo y visión borrosa.

Consulte la Información de Seguridad Importante en todo el documento y la Información Completa de la Prescripción que se adjunta.

2 PASOS INDEPENDIENTES, ESPECÍFICOS RELACIONADOS CON LA INACTIVACIÓN VIRAL

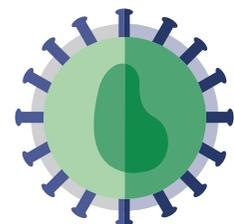


8. TRATAMIENTO CON DISOLVENTE/DETERGENTE

Los virus que tienen una capa externa de grasa se llaman virus “cubiertos”. Entre los ejemplos de virus cubiertos se incluyen^{4,9}:

- + VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- + VHB: virus de la hepatitis B
- + VHC: virus de la hepatitis C
- + VNO: Virus del Nilo Occidental (VNO)

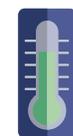
Durante la fabricación de KOATE, se aplica un disolvente/detergente al complejo purificado FVIII/VWF. Este disuelve la capa exterior de los virus cubiertos y los inactiva. Posteriormente, el disolvente y el detergente se eliminan.



DISOLVENTE/
DETERGENTE

EXTRACCIÓN

Eliminación del disolvente y el detergente



9. TRATAMIENTO CON 80°C DE CALOR SECO

Los virus “no cubiertos” carecen de la estructura grasa externa que rodea a los virus cubiertos, y el tratamiento con disolventes/detergentes no es eficaz contra ellos. Entre los virus no cubiertos se incluyen los^{4,9}:

- + VHA: virus de la hepatitis A
- + B19V: parvovirus humano B19

El tratamiento térmico ha demostrado ser muy eficaz contra los virus cubiertos y no cubiertos.^{4,9} En el último paso de la fabricación, KOATE se liofiliza en su recipiente final y luego se calienta a 80°C (176°F) durante 72 horas.

Complejo purificado del FVIII/VWF



CALENTAMIENTO SECO A 80°C DURANTE 72 HORAS

KOATE®

[Factor (humano) antihemofílico]

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

- No utilice KOATE si ha tenido una reacción alérgica a KOATE o cualquiera de sus componentes.
- Cuénteles a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones, incluyendo cualquier medicamento que tome, medicamentos con o sin receta, tales como medicamentos de venta libre, suplementos o remedios herbales.
- Reacciones alérgicas, incluidas las reacciones alérgicas graves que ponen en peligro la vida, son posibles mediante la administración de preparaciones de factor antihemofílico como KOATE. Informe inmediatamente a su médico de cualquiera de los siguientes signos o síntomas de una reacción alérgica: inflamación de la garganta, opresión en el pecho, presión arterial baja, sarpullido, náuseas, vómito, sensación de hormigueo o pinchazo, agitación, sibilancia o dificultad para respirar.
- Los anticuerpos que neutralizan el factor VIII (también conocidos como inhibidores), que pueden hacer que el producto sea menos eficaz o ineficaz, pueden formarse con el uso de KOATE. Su proveedor de atención médica lo supervisará para detectar el desarrollo de inhibidores.

Consulte la Información de Seguridad Importante en todo el documento y la Información Completa de la Prescripción que se adjunta.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

- Existe el riesgo de que aumente la ruptura de los glóbulos rojos (o anemia hemolítica) en pacientes con grupos sanguíneos A, B o AB cuando se administran dosis grandes o frecuentes de KOATE. Su proveedor de atención médica le controlará los niveles de glóbulos rojos y estará atento a las señales de ruptura de los mismos.
- KOATE está hecho de sangre humana y, por lo tanto, conlleva el riesgo de transmitir agentes infecciosos, como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) o agentes infecciosos desconocidos. Debe consultar con su proveedor de atención médica si tiene alguna pregunta o preocupación.
- En un estudio clínico, los efectos secundarios más comunes asociados con la infusión de KOATE fueron nerviosismo, dolor de cabeza, dolor abdominal (dolor de estómago), náuseas, sensación de hormigueo y visión borrosa.

Se le anima a informar a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) sobre los efectos secundarios negativos de los medicamentos recetados. Visite www.fda.gov/MedWatch, o llame al 1-800-FDA-1088.

VALIDACIÓN Y SEGUIMIENTO



10. VALIDACIÓN DE LA ELIMINACIÓN DEL VIRUS

Por último, todo el proceso de fabricación de KOATE se “valida” para garantizar que cualquier virus que pueda haber entrado en el suministro de plasma a pesar de los pasos 1-6 se elimine o inactive durante el proceso de fabricación.

Los estudios de validación son pruebas revisadas por la FDA que tienen lugar en un laboratorio separado utilizando una versión reducida de todo el proceso de fabricación. Para cada paso de fabricación:

1. Se añaden grandes cantidades de virus a la versión reducida de la muestra del producto
2. Se termina la fase de fabricación
3. El producto resultante se prueba para la cantidad de virus restante

Los tipos de virus que se incluyen en los estudios de validación son los que causan más preocupación, como el VIH, el VHA, el VHB y el VHC. A veces, se utiliza un virus modelo que es similar al virus que causa preocupación. Los resultados de los estudios de validación de KOATE se incluyen en la Información de la Prescripción que acompaña este documento.

Tenga en cuenta que KOATE está hecho de sangre humana y, por lo tanto, sigue teniendo un riesgo de transmisión de agentes infecciosos, como los virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD), o agentes infecciosos desconocidos.

11. FARMACOVIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

Existe un proceso para investigar de manera diligente e intensa cualquier informe de reacciones adversas asociadas a KOATE, incluida la posible transmisión del virus.

Ha habido **CERO** casos documentados de transmisión de virus asociados al actual proceso de fabricación de KOATE.⁵

KOATE®

[Factor (humano) antihemofílico]

Fuentes bibliográficas: 1. Basics About Hemophilia (Conceptos básicos sobre la hemofilia). Sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html>. Accedido el 1 de junio de 2018 2. Hemophilia Treatment (Tratamiento de la hemofilia). Sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/treatment.html>. Accedido el 1 de junio de 2018. 3. De Meyer SF, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K. von Willebrand factor to the rescue (Factor von Willebrand al rescate). *Blood*. 2009;113(21):5049-57 4. KOATE [información de la prescripción]. Fort Lee, NJ. Kedrion Biopharma Inc. 2016 5. Datos en el archivo. 6. Programa Internacional de Calidad del Plasma (International Quality Plasma Program, IQPP). Sitio web de la PPTA. <https://www.pptaglobal.org/safetyquality/standards/iqpp#Donor>. Accedido el 5 de junio de 2018 7. Estándares de Calidad para la Excelencia, el Aseguramiento y el Liderazgo (Quality Standards of Excellence, Assurance and Leadership, QSEAL). Sitio web de la PPTA. <https://www.pptaglobal.org/safety-quality/standards/qseal>. Accedido el 5 de junio de 2018 8. Seguridad de los patógenos. Sitio web de la PPTA. <https://www.pptaglobal.org/safety-quality/pathogen-safety>. Accedido el 6 de junio de 2018 9. Klamroth R, Groner A, Simon TL. Pathogen inactivation and removal methods for plasma-derived clotting factor concentrates (Métodos de inactivación y eliminación de patógenos para concentrados de factores de coagulación derivados del plasma). *Transfusion (Transfusión)*. 2014;54:1406-17. 10. Cuestionario completo de la PPTA de los antecedentes de los donantes de plasma fuente. Sitio web de la PPTA. https://www.pptaglobal.org/images/dhq/2016/2_Full_Length_Directions_for_Use_V2.0_July_2016.

Consulte la Información de Seguridad Importante en todo el documento y la Información Completa de la Prescripción que se adjunta.

PASOS PARA LA SEGURIDAD

KOĀTE®

[Factor (humano) antihemofílico]

Ha habido **CERO** casos documentados de transmisión de virus asociados al proceso actual de fabricación de KOĀTE.⁵



TRABAJO +
CONJUNTO

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

- KOĀTE está hecho de sangre humana y, por lo tanto, conlleva el riesgo de transmitir agentes infecciosos, como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (variant Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD) o agentes infecciosos desconocidos. Consulte con su proveedor de atención médica si tiene alguna pregunta o preocupación.

Consulte la Información de Seguridad Importante en todo el documento y la Información Completa de la Prescripción que se adjunta.

Koāte es una marca registrada de Kedrion Biopharma Inc.

Todas las demás marcas son propiedad de sus respectivos dueños.

©2020 Kedrion Biopharma Inc. Todos los derechos reservados. Agosto 2020 KT-0723-00-2020A

KEDRION
BIOPHARMA

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:

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

- 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

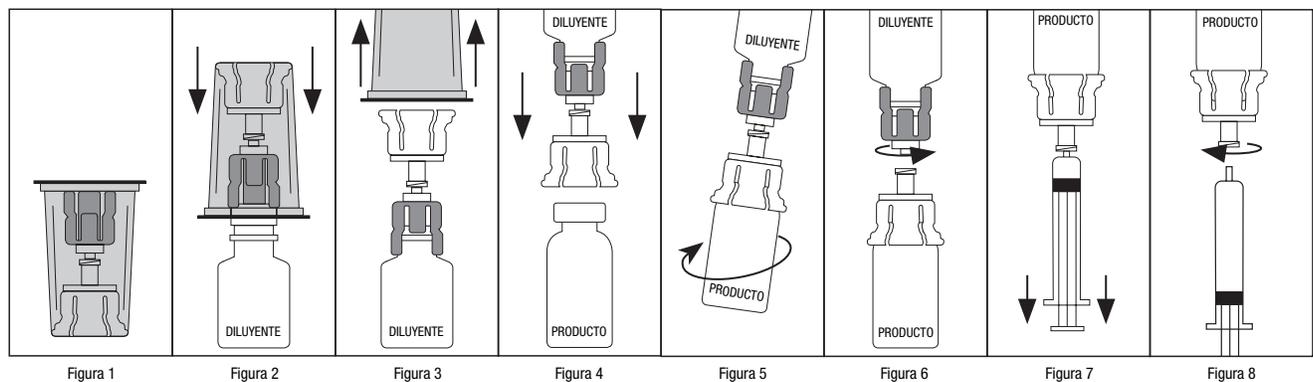
En la Tabla 1 se presenta una guía para la dosificación de KOÄTE para el control y la prevención de los episodios hemorrágicos (1.2). Debe considerarse la posibilidad de mantener una actividad del factor VIII en el rango objetivo o por encima de él.

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)
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 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

KOÅTE® (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 KOÅTE.

4 CONTRAINDICACIONES

KOÅTE está contraindicado en pacientes que hayan tenido reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, KOÅTE 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

KOÅTE 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 KOÅTE 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 KOÅTE 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 KOÅTE 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 KOÅTE, 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 KOÅTE.

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 KOÅTE 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 (Log₁₀) 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 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

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_{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 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 AUC₀₋₄₈ fue de 1471 ± 237 UI·hr/100 mL, el C_{máx} fue de 99 ± 13 unidades/100 mL, y el t_{1/2} 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 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 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