



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **5883**

BUENOS AIRES, **06 SEP 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009840-13-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I. representante en Argentina de TALECRIS BIOTHERAPEUTICS INC. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto KOATE-DVI / FACTOR ANTIHEMOFÍLICO HUMANO (FACTOR VIII), forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, 1000 UI; 500 UI; 250 UI, autorizado por el Certificado Nº 38.803.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 144 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5883**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 4 a 33, e información para el paciente de fojas 35 a 49, desglosando de fojas 4 a 13 y 35 a 39, para la Especialidad Medicinal denominada KOATE-DVI / FACTOR ANTIHEMOFÍLICO HUMANO (FACTOR VIII), forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, 1000 UI; 500 UI; 250 UI, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. representante en Argentina de TALECRIS BIOTHERAPEUTICS INC., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.803 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-009840-13-7

DISPOSICIÓN Nº

5883₂


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

RA
OS
①

La hemofilia A es un trastorno hereditario caracterizado por una deficiente actividad coagulante de Factor VIII. En estos pacientes las hemorragias pueden ocurrir en forma espontánea o posterior a traumas y en cirugías. La administración de **Koate®-DVI** Factor Antihemofílico (humano) restaura la hemostasia en estos pacientes, aumentando temporalmente los niveles plasmáticos del Factor VIII y corrigiendo en forma temporaria los defectos de la coagulación.

Koate®-DVI contiene Factor de Von Willebrand endógeno, que es copurificado como parte del proceso de manufactura.

Koate®-DVI no ha sido investigado para la eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand, por lo tanto no se encuentra aprobado para tal uso.

FARMACOCINÉTICA

Después de la perfusión del factor antihemofílico (humano), hay una subida momentánea en el nivel del coagulante, seguida por una rápida disminución inicial de la actividad, y después un subsecuente y más lento ritmo de disminución de actividad^{1,2}. La fase rápida inicial puede representar el tiempo de equilibración con el compartimiento extravascular, y la segunda o fase lenta de la curva de supervivencia, probablemente es el resultado de degradación y refleja la verdadera vida media biológica del factor antihemofílico (humano) inyectado³.

En estudios de laboratorio realizados en Grifols Therapeutics, Inc. se han validado la eliminación e inactivación de virus modelos relevantes encapsulados y no encapsulados, introducidos durante el proceso de fabricación de **Koate®-DVI**. Los estudios realizados en virus modelos encapsulados indican que la mayor reducción se logró con un tratamiento con fosfato tri-n-butilo (TNBP)/ polisorbato 80 y tratamiento térmico a 80°C. Por esta razón, sólo en estos dos pasos del proceso de fabricación se estudiaron el virus de la estomatitis vesicular (VEV-modelo del virus RNA encapsulado) y el virus de inmunodeficiencia humana Tipo I (VIH-I). Se estudió la eficacia del tratamiento con calor seco en todos los virus, inclusive el virus de la diarrea virósica bovina (VDVB-modelo del virus de la hepatitis C-VHC) y el retrovirus Tipo 3 (Reo-modelo para los virus resistentes a los agentes físicos y químicos, tales como la hepatitis A), y se investigó el efecto del contenido de humedad en la inactivación del virus de la hepatitis A (VHA), el parvovirus porcino (PVP-modelo del parvovirus B19) y el virus de la pseudorrabia (VPR - modelo del virus de la hepatitis B - VHB).

Tabla 1. Resumen de los estudios *in vitro* de reducción vírica, con base logarítmica de 10

	Virus modelos encapsulados				Virus modelos no encapsulados		
	VIH-I	VDVB	VPR	VEV	REO	VHA	PVP
Modelo para	VIH-I/2	VHC	VHB	Virus RNA encapsulados	VHA y virus resistentes a agentes químicos y físicos	VHA	B19
Factor global de reducción	≥9,4	≥10,3	≥9,3	≥10,9	9,4	≥4,5	3,7

RA
CV


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

5883



En estudios similares se ha demostrado que una incubación terminal *in vitro* a 80°C durante 72 horas inactiva a los virus encapsulados no lipídicos, como el virus de la hepatitis A y el parvovirus canino, así como a los virus encapsulados lipídicos tal como el virus de la hepatitis C^{4,5}.

Koate®-DVI se purifica por medio de cromatografía por permeación en gel que sirve el doble propósito de remover el TNBP y el polisorbato 80, así como de aumentar la pureza del Factor VIII.

Se realizó un estudio clínico de dos etapas usando **Koate®-DVI** en individuos con hemofilia A que habían recibido tratamiento previo con otros productos concentrados de Factor VIII derivados del plasma. En la etapa I del estudio farmacocinético con 19 individuos, las comparaciones estadísticas demostraron que **Koate®-DVI** es bioequivalente al producto sin tratamiento térmico, el Factor antihemofílico (humano), Koate-HP. El aumento de la recuperación *in vivo*, 10 minutos después de la perfusión de **Koate®-DVI**, fue de 1,90% UI/kg (en el caso de Koate-HP 1,82% UI/kg). El valor medio de la vida media biológica de **Koate®-DVI** fue de 16,12 horas (la de Koate-HP, de 16,13 horas). En la etapa II del estudio, los participantes recibieron tratamiento con **Koate®-DVI** durante 6 meses de terapia en el hogar con una mediana de 52 días (rango de 23-94). No se observó evidencia de la formación de un inhibidor, ni en el estudio clínico ni en investigaciones preclínicas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cada frasco de **Koate®-DVI** tiene expresada en la etiqueta el contenido de Factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco.

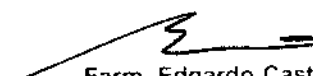
El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por perfusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento

Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de **Koate®-DVI** requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y el nivel deseado de Factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos de nivel de Factor VIII.

El efecto clínico de **Koate®-DVI** es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más **Koate®-DVI** del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de Factor VIII, o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada, se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente, la dosis requerida del factor antihemofílico (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica. Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando Factor VIII, sin que haya como resultado un aumento anamnésico en el título del inhibidor⁶. Se


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Vorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

RA

CG

deben evaluar los niveles de Factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada. En aquellos pacientes que presenten altos títulos de inhibidores puede ser necesario el uso de productos alternativos para el tratamiento, tales como los concentrados de complejo Factor IX, el factor antihemofílico (porcino) o el complejo coagulante anti-inhibidor. La terapia de tolerancia inmune usando dosis repetidas de concentrados de Factor VIII administradas frecuentemente en un programa predeterminado puede resultar en la erradicación del inhibidor del Factor VIII^{7, 8}. En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de Factor VIII administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de tolerancia inmune.

Cálculo de la dosis

La elevación porcentual *in vivo* del nivel del Factor VIII se puede calcular multiplicando la dosis de Factor VIII por kilogramo de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método de título se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores y se ilustra con los siguientes ejemplos:

% de aumento de Factor VIII esperado (% de lo normal) =

$$\frac{\text{Núm. de unidades administradas} \times 2\%/UI/kg}{\text{Peso corporal (kg)}}$$

Ejemplo para un adulto de 70 kg: $\frac{1400 \text{ UI} \times 2\%/UI/kg}{70 \text{ kg}} = 40\%$

o

Dosis requerida (UI) =

$$\frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \% \text{ Aumento de Factor VIII deseado (\% de lo normal)}}{2\%/UI/kg}$$

Ejemplo para un niño de 15 kg: $\frac{15 \text{ kg} \times 100\%}{2\%/UI/kg} = 750 \text{ UI requeridas}$

La dosis necesaria para lograr la hemostasis dependa del tipo y severidad del episodio hemorrágico, de acuerdo con las siguientes guías generales:

Hemorragia leve

Hemorragias leves superficiales o tempranas pueden responder a una dosis única de 10 UI por kg⁹, llevando a un aumento *in vivo* de aproximadamente 20% en el nivel del Factor VIII. En casos de hemorragias leves, no hace falta repetir la terapia a menos que haya más evidencia de hemorragias.

Hemorragia moderada

En el caso de episodios hemorrágicos más graves (por ejemplo, hemartrosis definida, trauma conocido), el nivel del Factor VIII se debe aumentar de 30%-50% administrando aproximadamente de 15 a 25 UI por kg. Si se requiere una


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

RIA
OW

terapia adicional, se pueden administrar dosis repetidas de 10 a 15 UI por kg cada 8 a 12 horas¹⁰.

Hemorragia severa

En pacientes con hemorragia graves que ponen en peligro la vida, o hemorragias en áreas vitales (sistema nervioso central, espacio retrofaríngeo y espacio retroperitoneal, vaina del psoasílico), puede ser necesario elevar el nivel del Factor VIII de 80%-100% del normal para lograr la hemostasis.

Esto puede lograrse en la mayoría de pacientes con una dosis inicial de AHF [Factor antihemofílico (humano)] de 40-50 UI por kg y una dosis de mantenimiento de 20-25 UI por kg cada 8-12 horas^{11, 12}. En procedimientos quirúrgicos importantes se deben medir los niveles de Factor VIII a lo largo de todo el curso perioperatorio para asegurarse de proporcionar una terapia de sustitución adecuada.

Cirugía

En procedimientos quirúrgicos importantes se debe elevar el nivel de Factor VIII aproximadamente un 100%, administrando una dosis preoperatoria de 50 UI/kg. Se debe medir el nivel de Factor VIII para asegurarse de que se obtuvo el nivel esperado, antes de que el paciente se someta a la cirugía.

Con el objeto de mantener niveles hemostáticos, es posible que sea necesario repetir las perfusiones, inicialmente de cada 6 a 12 horas durante un total de 10 a 14 días hasta que concluya la curación. La intensidad requerida de la terapia de sustitución con Factor VIII depende del tipo de cirugía y del régimen posoperatorio empleado. En el caso de procedimientos quirúrgicos de menor importancia, un programa de tratamiento menos intensivo puede proporcionar la hemostasis adecuada^{11, 12}.

Profilaxis

También se pueden administrar soluciones concentradas de Factor VIII en un programa regular para la profilaxis de la hemorragia, según reportan Nilsson y colaboradores¹³.

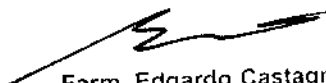
Reconstitución

Transferencia por vacío.

Nota: La técnica de asepsia deberá ser seguida cuidadosamente. Todas las agujas y superficies superiores de los frascos ampollas que acompañan al producto para ser administrado vía intravenosa, no deberán estar en contacto con ninguna superficie que no esté sanitizada. Cualquier aguja contaminada deberá ser descartada colocándola en un recipiente a prueba de perforaciones, y un nuevo equipo deberá ser utilizado.

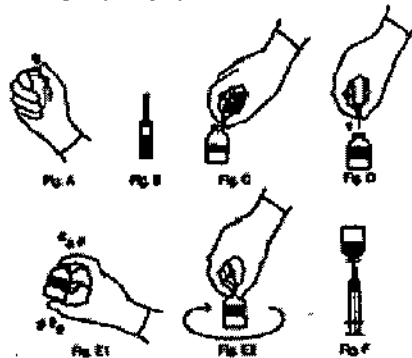
1. Después de extraer todos los artículos de la caja, asegurar que el diluyente esté a temperatura ambiente (25°C).
2. Remover la tapa de seguridad que cubre el frasco. Si faltara o si presentara señales de alteraciones, no usar el producto.
3. Cuidadosamente remover la tapa de seguridad de cada frasco ampolla (Fig. A). Limpiar las superficies superiores de los frascos ampolla (tapones grises) con la toallita con alcohol y dejar que la superficie se seque. Después de limpiar, no permitir que nada toque el tapón de goma.

PA
CZ


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

4. Cuidadosamente remover la cubierta de plástico de la terminal corta de la aguja de transferencia. Insertar la aguja expuesta dentro del frasco del diluyente por el centro (Fig. B).
 5. Cuidadosamente retirar la cubierta de la otra terminal de la aguja de transferencia, desenroscándola para removerla.
 6. Invertir el frasco del diluyente e insertar la aguja anexa dentro del vial del concentrado en un ángulo de 45 grados (Fig. C). Esto dirigirá la corriente del diluyente contra las paredes del vial concentrado y minimizará la formación de espuma. El vacío drenará el diluyente dentro del frasco del concentrado.**
 7. Remover el frasco del diluyente y la aguja de transferencia (Fig. D).
 8. Inmediatamente después de agregar el diluyente, agitar vigorosamente por 10-15 segundos (Fig. E1). Entonces, agitar en forma giratoria continuamente hasta disolverlo completamente (Fig. E2). Se producirá alguna formación de espuma, pero deberá evitarse la formación de espuma excesiva. El frasco ampolla deberá entonces ser revisado visualmente para descartar la presencia de partículas y decoloración, previo a la administración.
 9. Limpiar de nuevo con una toallita con alcohol la superficie expuesta del tapón de **Koate®-DVI** reconstituido y dejar que la superficie seque.
 10. Poner la aguja filtro (del empaque) a una jeringa estéril. Retirar la solución de **Koate®-DVI** dentro de la jeringa a través de la aguja filtro (Fig. F).
 11. Remover la aguja filtro de la jeringa y reemplazarla con una aguja para inyección o una aguja de venoclisis para su administración. Descartar la aguja filtro dentro de un recipiente a prueba de perforaciones.
 12. Si el mismo paciente está usando más de un frasco ampolla de **Koate®-DVI**, el contenido de múltiples frasco ampollas pueden ser sacados dentro de la misma jeringa a través de las agujas filtro provistas.
- ** Si el vacío se perdiera en el frasco ampolla del concentrado durante la reconstitución, use una jeringa y aguja estéril para tomar el producto.



Velocidad de Administración

La velocidad de administración debe adaptarse a la reacción de cada paciente, sin embargo, es generalmente bien tolerada la administración de la dosis completa en 5 a 10 minutos. Los productos de drogas parenterales deben examinarse cuidadosamente antes de su administración para ver si contienen partículas o si hay decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

ADA
CS


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida.

ADVERTENCIAS

Koate®-DVI es elaborado con plasma humano. Los productos provenientes de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, como los virus, capaces de causar enfermedades. El riesgo de la transmisión de agentes infecciosos por medio de tales productos se ha reducido por el examen de los donantes respecto a su exposición previa a ciertos virus, por el examen respecto de la presencia de ciertas infecciones virales actuales y por inactivación y/o remoción de ciertos virus. A pesar de estas medidas, como este producto es elaborado de sangre humana, puede llevar el riesgo de transmitir agentes infecciosos, como por ejemplo virus, y teóricamente el agente de la Enfermedad Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

El médico debe conversar con el paciente acerca de los beneficios y riesgos de la utilización del producto, antes de prescribirlo o administrarlo.

Las personas que reciben infusiones de productos de sangre o plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de algunas infecciones virales, en particular hepatitis C. Se enfatiza que la vacunación contra la hepatitis B es esencial en los pacientes con hemofilia, recomendándose que se la lleve a cabo al nacer o en el momento del diagnóstico^{14, 15}. Se recomienda también la vacunación contra la hepatitis A a aquellos pacientes hemofílicos que son seronegativos para la hepatitis A.

PRECAUCIONES

Generales

1. **Koate®-DVI** está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del Factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar **Koate®-DVI**.
2. Administrar el producto dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.
3. Administrar el producto solamente por vía intravenosa.
4. Deberá usarse una aguja filtro antes de administrarse el producto.
5. **Koate®-DVI** contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a los pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.
6. La administración del producto y el manejo del equipo de perfusión y las agujas deben hacerse con precaución. La punción percutánea con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos que incluyen el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (SIDA) y hepatitis.

Obténgase atención médica inmediatamente si ocurre una herida.

Colocar las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un solo uso. Desechar todos los utensilios para la

Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Vargelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

RA
CZ

5883



administración incluyendo cualquier remanente del producto **Koate®-DVI** reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Embarazo Categoría C

No se han llevado a cabo estudios con **Koate®-DVI** sobre reproducción en animales. Tampoco se sabe si **Koate®-DVI** puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. **Koate®-DVI** se debe administrar a una mujer embarazada sólo si hay verdadera necesidad.

Uso pediátrico

Koate®-DVI no ha sido estudiado en pacientes pediátricos. Koate-HP, Factor antihemofílico (humano) tratado con solvente/detergente, ha sido usado extensivamente en pacientes pediátricos.

Los reportes espontáneos de eventos adversos con Koate-HP y **Koate-DVI** para uso pediátrico estuvieron dentro de lo esperado para dichos reportes en cuanto a su uso en adultos.

Información para el paciente

Algunos virus, como el parvovirus B19 o el de la hepatitis A son, hasta el momento, particularmente difíciles de eliminar e inactivar. El parvovirus B19 afecta más seriamente a mujeres embarazadas y a personas inmunocomprometidas.

Los síntomas de la infección por parvovirus B19 incluyen fiebre, somnolencia, escalofríos, secreción nasal, seguidos aproximadamente 2 semanas más tarde por una erupción y dolor articular. Los síntomas de la hepatitis A pueden incluir varios días o semanas de inapetencia, cansancio, estado febril, seguido de náuseas, vómitos y dolor abdominal. Son síntomas comunes la orina oscura y color amarillento en el cuerpo. Los pacientes deben ser estimulados a consultar con su médico en caso de aparición de estos síntomas.

El paciente y el médico deben conversar acerca de los riesgos y beneficios de este producto.

REACCIONES ADVERSAS

La administración de preparados de factor antihemofílico puede producir en forma ocasional reacciones alérgicas.

Fueron observadas 10 reacciones adversas relacionadas con 7 infusiones de un total de 1053 infusiones realizadas durante los estudios clínicos de **Koate-DVI**; con una frecuencia de 0,7% de infusiones asociadas a reacciones adversas. Todas las reacciones fueron leves e incluyeron parestesias, visión borrosa, dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal y nerviosismo.

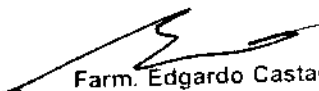
SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA DR. RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

HOSPITAL JUAN A. FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655/4801-7767


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A


Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

RA
CV

5883



Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la administración, de la cantidad de medicamento administrada y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate.

PRESENTACIÓN

Koate®-DVI / Factor Antihemofílico Humano, Polvo Liofilizado Inyectable:

Envases con un frasco ampolla para un solo uso de polvo liofilizado conteniendo cada uno, 250 UI, 500 UI y 1000 UI de Factor VIII y un frasco ampolla con diluyente conteniendo 5 ml (500 UI y 250 UI) y 10 ml (1000 UI) de agua estéril para inyección.

Cada envase contiene: 1 aguja de transferencia, 1 aguja filtro estéril, 1 jeringa de 10 ml, 1 aguja de venoclisis para perfusión y transferencia con aletas, 1 aguja y 2 toallitas descartables saturadas en alcohol isopropílico al 70%.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Koate®-DVI deberá mantenerse refrigerado entre 2°C y 8°C. El polvo liofilizado puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25°C) hasta 6 meses sin pérdida de la actividad de Factor VIII para casos de tratamiento domiciliario. No congelar para evitar la ruptura del frasco de diluyente.

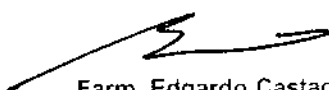
“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

“Este producto ha sido elaborado con métodos de inactivación recomendados por la Organización Mundial de la Salud, para evitar la transmisión de virus y agentes patógenos. No obstante, su presencia no puede descartarse en forma absoluta”.

LOGO TUTEUR

REFERENCIAS

1. Britton M, Harrison J, Abildgaard CF: Early treatment of hemophilic hemarthroses with minimal dose of new Factor VIII concentrate. *J Pediatr* 85(2):245-7, 1974.
2. Data on file: Preclinical Research Report: Analysis of Koate HP-80 Neoantigenicity; Clinical Study CSR MMRR-1383/583-9501, Clinical Study CSR MMRR-1468/583-9601.
3. Aronson DL: Factor VIII (antihemophilic globulin). *Semin Thromb Hemostas* 6(1):12-27, 1979.
4. Hart HF, Hart WG, Crossley J, et al: Effect of terminal (dry) heat treatment on non-enveloped viruses in coagulation factor concentrates. *Vox Sang* 67(4): 345-50, 1994.
5. Winkelman L, Feldman PA, Evan DR. Severe heat treatment of lyophilized coagulation factors. *Curr Stud Hematol Blood Transfus*. 1989;56:55-69.
6. Kasper CK: Complications of hemophilia A treatment: Factor VIII inhibitors. *Ann NY Acad Sci* 614:97-105, 1991.
7. Mariani G, Hilgartner M, Thompson AR, et al: Immune Tolerance to Factor VIII: International Registry Data. *Adv Exp Med Biol* 386:201-8, 1995.
8. DiMichele D: Hemophilia 1996, New Approach to an Old Disease. *Pediatr Clin North Am* 43(3):709-35, Jun 1995.
9. Britton M, Harrison J, Abildgaard CF: Early treatment of hemophilic hemarthroses with minimal dose of new Factor VIII concentrate. *J Pediatr* 85(2):245-7, 1974.
10. Abildgaard CF: Current concepts in the management of hemophilia. *Semin Hematol* 12(3):223-32, 1975.



Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

PA
CR

5883




11. Hilgartner MW: Factor replacement therapy. In: Hilgartner MW, Pochedly C, eds. Hemophilia in the child and adult. New York, Raven Press, 1989, pp 1-26.
12. Kasper CK, Dietrich SL: Comprehensive management of haemophilia. *Clin Haematol* 14(2):489-512, 1985.
13. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, et al: Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 232(1):25-32, 1992.
14. "National Hemophilia Foundation Medical and Scientific Advisory Council. MASAC recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders. Section F. (Document 205, November 2011), accessed 19 July 2012 at <http://www.hemophilia.org>.
15. CDC Blood safety monitoring among persons with bleeding disorders --- United States, May 1998--June 2002. *MMWR*. 2003;51:1152-4.

RAA
CZ

Elaborado por: Grifols Therapeutics Inc. USA.
Representante exclusivo en la República Argentina: Tuteur S.A.C.I.F.I.A
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 38.803.

Fecha de revisión: Mayo 2013

4907-1-D/0413


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

KOATE®-DVI
FACTOR ANTIHEMOFÍLICO HUMANO (FACTOR VIII)
Polvo liofilizado inyectable

**ESTA INFORMACIÓN NO ESTÁ DESTINADA A REEMPLAZAR LA CONSULTA
 CON SU MÉDICO RESPECTO DEL USO APROPIADO DE LA MEDICACIÓN.**

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es **KOATE®-DVI** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué debo saber antes de usar **KOATE®-DVI**?
3. ¿Cómo debo usar **KOATE®-DVI**?
4. ¿Cómo conservo **KOATE®-DVI**?
5. ¿Cuáles son las posibles reacciones adversas de **KOATE®-DVI**?
6. Información adicional de **KOATE®-DVI**

1. ¿Qué es **KOATE®-DVI** y para qué se utiliza?

KOATE®-DVI, está destinado para el uso en la terapia de la Hemofilia A.

El componente activo de **KOATE®-DVI** es el Factor antihemofílico (humano) o Factor VIII. **KOATE®-DVI** contiene Factor VIII en forma concentrada y purificada.

2. ¿Qué debo saber antes de usar **KOATE®-DVI**?

- **En caso de embarazo:** Debe avisar a su médico si está embarazada. No se sabe si **KOATE®-DVI** puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción.
- **Uso en niños y adolescentes hasta 18 años:** No se disponen de datos sobre el uso de **KOATE®-DVI** en este grupo de pacientes.
- **Advertencia:**
 Es muy importante la vacunación contra la hepatitis B en los pacientes con hemofilia. Se recomienda realizar la vacunación al nacer o en el momento del diagnóstico.
 Es recomendable también la vacunación contra la hepatitis A a aquellos pacientes hemofílicos que no presentan anticuerpos contra esa enfermedad.

3. ¿Cómo debo usar **KOATE®-DVI**?


 Farm. Edgardo Castagna
 Apoderado
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


 Farm. Jorgelina Ferrini
 Co - Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

RPA
 CV

Es importante destacar que la aplicación debe realizarse por profesional médico o sanitario entrenado.

Modo de administración

El producto reconstituido debe administrarse por vía intravenosa, por inyección directa con jeringa o por perfusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a ser reconstituido.

Dosificación

Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general.

La dosis de **KOATE®-DVI** se debe ajustar según las necesidades y características de su caso en particular.

Es muy importante el seguimiento del curso de la terapia con ensayos de nivel de Factor VIII, ya que es posible que sea necesario ajustar la dosis de **KOATE®-DVI**, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios.

Cálculo de la dosis

El médico será el encargado de establecer la dosis apropiada a su caso particular, no obstante se detallan a continuación los criterios a tener en cuenta para establecer dicha dosis.

Para realizar el cálculo de la dosis requerida, debe utilizarse la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis requerida (UI)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \% \text{ Aumento de Factor VIII deseado (\% de lo normal)}}{2\%/UI/kg}$$

Ejemplo para un niño de 15 kg: $\frac{15 \text{ kg} \times 100\%}{2\%/UI/kg} = 750 \text{ UI requeridas}$

La dosis necesaria para lograr la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio hemorrágico, de acuerdo con las siguientes guías generales:

Hemorragia leve

Hemorragias leves superficiales o tempranas pueden responder a una dosis única de 10 UI por kg, llevando a un aumento de aproximadamente 20% en el nivel del Factor VIII. En casos de hemorragias leves, no hace falta repetir la terapia a menos que haya más evidencia de hemorragias.

Hemorragia moderada

En el caso de episodios hemorrágicos más graves (por ejemplo, hemartrosis definida, trauma conocido), el nivel del Factor VIII se debe aumentar de 30%-50% administrando aproximadamente de 15 a 25 UI por kg. Si se requiere una terapia adicional, se pueden administrar dosis repetidas de 10 a 15 UI por kg cada 8 a 12 horas.

Hemorragia severa

En pacientes con hemorragias graves que ponen en peligro la vida, o hemorragias en áreas vitales, puede ser necesario elevar el nivel del Factor VIII de 80%-100% del normal para lograr la hemostasia.

Esto puede lograrse en la mayoría de pacientes con una dosis inicial de AHF [Factor antihemofílico (humano)] de 40-50 UI por kg y una dosis de mantenimiento de 20-25 UI por kg cada 8-12 horas. En procedimientos quirúrgicos importantes se deben medir los


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

RDA
CV

niveles de Factor VIII a lo largo de todo el curso perioperatorio para asegurarse de proporcionar una terapia de sustitución adecuada.

Cirugía

En procedimientos quirúrgicos importantes se debe elevar el nivel de Factor VIII aproximadamente un 100%, administrando una dosis preoperatoria de 50 UI/kg. Se debe medir el nivel de Factor VIII para asegurarse de que se obtuvo el nivel esperado, antes de que el paciente se someta a la cirugía.

Con el objeto de mantener niveles hemostáticos, es posible que sea necesario repetir las perfusiones, inicialmente de cada 6 a 12 horas durante un total de 10 a 14 días hasta que concluya la curación. La intensidad requerida de la terapia de sustitución con Factor VIII depende del tipo de cirugía y del régimen posoperatorio empleado. En el caso de procedimientos quirúrgicos de menor importancia, un programa de tratamiento menos intensivo puede proporcionar la hemostasia adecuada.

Profilaxis

También se pueden administrar soluciones concentradas de Factor VIII en un programa regular para la profilaxis de la hemorragia.

Reconstitución del polvo.

Esta información se encuentra destinada a la persona encargada de administrar **KOATE®-DVI**.

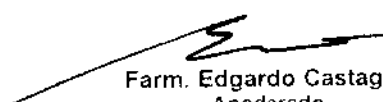
Todas las agujas y superficies superiores de los frascos ampolla que acompañan al producto para ser administrado vía intravenosa, no deberán estar en contacto con ninguna superficie que no esté previamente sanitizada con alcohol. Cualquier aguja contaminada deberá ser descartada colocándola en un recipiente a prueba de perforaciones, y un nuevo equipo deberá ser utilizado.

1. Después de extraer todos los artículos de la caja, asegúrese que el diluyente esté a temperatura ambiente.
2. Remueva la tapa de seguridad que cubre el frasco. Si faltara o si presentara señales de alteraciones, no use el producto.
3. Cuidadosamente remueva la tapa de seguridad de cada frasco (Fig. A). Limpie los tapones grises de los frascos con la toallita con alcohol y deje que la superficie se seque. Después de limpiar, no permita que nada toque el tapón de goma.
4. Cuidadosamente remueva la cubierta de plástico de la terminal corta de la aguja de transferencia. Inserte la aguja expuesta dentro del frasco del diluyente por el centro (Fig. B).
5. Cuidadosamente tome la cubierta de la otra terminal de la aguja de transferencia y desenrosque para removerla.

Invierta el frasco del diluyente e inserte la aguja anexa dentro del vial del concentrado en un ángulo de 45 grados (Fig. C). Esto dirigirá la corriente del diluyente contra las paredes del vial concentrado y minimiza la formación de espuma. El vacío drenará el diluyente dentro del frasco del concentrado. (Si el vacío se perdiera en el frasco ampolla del concentrado durante la reconstitución, use una jeringa y aguja estéril para tomar el producto).

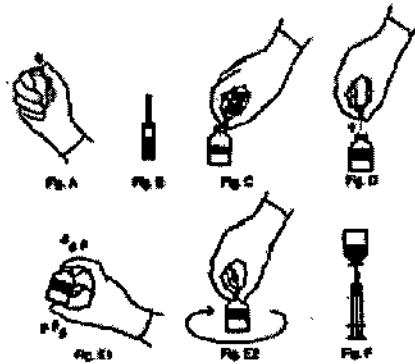
6. Remueva el frasco del diluyente y la aguja de transferencia (Fig. D).
7. Inmediatamente después de agregar el diluyente, agite vigorosamente por 10-15 segundos (Fig. E1). Entonces, agite en forma giratoria continuamente hasta disolverlo completamente (Fig. E2). Se producirá alguna formación de espuma, pero deberá evitarse la formación de espuma excesiva. El frasco ampolla deberá entonces ser revisado visualmente para descartar la presencia de partículas y decoloración, previo a la administración.

RAA
OV


Farm. Edgardo Castagna
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A


Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

8. Limpie de nuevo con una toallita con alcohol la superficie expuesta del tapón de **KOATE®-DVI** reconstituido y deje que la superficie se seque.
9. Ponga la aguja filtro (del empaque) a una jeringa estéril. Retire la solución de **KOATE®-DVI** dentro de la jeringa a través de la aguja filtro (Fig. F).
10. Remueva la aguja filtro de la jeringa y reemplácela con una aguja para inyección o una aguja de mariposa para su administración. Descarte la aguja del filtro dentro de un recipiente a prueba de perforaciones.
11. Si está usando más de un frasco ampolla de **KOATE®-DVI**, el contenido de múltiples frasco ampollas pueden ser sacados dentro de la misma jeringa a través de las agujas filtro provistas.



Velocidad de Administración

La velocidad de administración debe adaptarse a la reacción de cada paciente, sin embargo, es generalmente bien tolerada la administración de la dosis completa en 5 a 10 minutos. Los productos de drogas parenterales deben examinarse cuidadosamente antes de su administración para ver si contienen partículas o si hay decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

4. ¿Cómo conservo **KOATE®-DVI**?

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilizar **KOATE®-DVI** después de la fecha de vencimiento que aparece tanto en el estuche como en el envase del producto. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

El polvo liofilizado puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25°C) hasta 6 meses sin pérdida de la actividad de Factor VIII, respetando la fecha de vencimiento.

No congelar para evitar la ruptura del frasco de diluyente.

KOATE®-DVI una vez reconstituido deberá mantenerse refrigerado entre 2°C y 8°C.

5. ¿Cuáles son las posibles reacciones adversas de **KOATE®-DVI**?

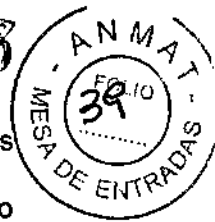
Al igual que todos los medicamentos **KOATE®-DVI** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La administración de **KOATE®-DVI** puede producir en forma ocasional reacciones alérgicas.

Es poco frecuente, pero pueden ocurrir reacciones leves que incluyan sensación de hormigueo o adormecimiento, visión borrosa, dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal y nerviosismo.

KOATE®-DVI es elaborado con plasma humano. Los productos provenientes de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, como los virus, capaces de causar enfermedades. El riesgo de la transmisión de agentes infecciosos por medio de

5883



tales productos se ha reducido tomando diferentes tipos de medidas. A pesar de las mismas, puede haber riesgo de transmitir agentes infecciosos.

Algunos virus, como el parvovirus B19, que produce la llamada "quinta enfermedad" o el de la hepatitis A son, hasta el momento, particularmente difíciles de eliminar e inactivar. El parvovirus B19 afecta más seriamente a mujeres embarazadas y a personas inmunocomprometidas.

Los síntomas de la infección por parvovirus B19 incluyen fiebre, somnolencia, escalofríos, secreción nasal, seguidos aproximadamente 2 semanas más tarde por una erupción y dolor articular.

Los síntomas de la hepatitis A pueden incluir varios días o semanas de falta de apetito, cansancio, estado febril, seguido de náuseas, vómitos y dolor abdominal. Son síntomas comunes la orina oscura y color amarillento en el cuerpo.

Usted deber consultar con su médico en caso de aparición de estos síntomas.

El paciente y el médico deben conversar acerca de los riesgos y beneficios de este producto.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas".

6. Información adicional de **KOATE®-DVI**

Presentación

KOATE®-DVI / FACTOR ANTIHEMOFÍLICO HUMANO, Polvo Liofilizado Inyectable:

Envases con un frasco ampolla para un solo uso de polvo liofilizado conteniendo cada uno, 250 UI, 500 UI y 1000 UI de Factor VIII y un frasco ampolla con diluyente conteniendo 5 ml (500 UI y 250 UI) y 10 ml (1000 UI) de agua estéril para inyección.

Contenido de cada envase de **KOATE®-DVI:**

Cada envase contiene: 1 aguja de transferencia, 1 aguja filtro estéril, 1 jeringa de 10 ml, 1 aguja de venoclisis para perfusión y transferencia con aletas, 1 aguja y 2 toallitas descartables saturadas en alcohol isopropílico al 70%.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

RJR
CW

Elaborado por: Grifols Therapeutics Inc. USA.

Representante exclusivo en la República Argentina: Tuteur S.A.C.I.F.I.A.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social

Certificado N° 38.803.

Fecha de revisión: Mayo 2013

4907-6-D/0113


Farm. Edgardo Castagna
Apoderad●
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Jorgelina Ferrini
Co - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.