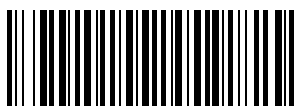


Antihemophilic Factor (Human)

Koāte[®]-DVI

Double Viral Inactivation

Solvent/Detergent Treated and Heated in Final Container at 80°C



08940318

DESCRIPTION

Antihemophilic Factor (Human), Koāte[®]-DVI, is a sterile, stable, purified, dried concentrate of human Antihemophilic Factor (AHF, factor VIII, AHG) which has been treated with tri-n-butyl phosphate (TNBP) and polysorbate 80 and heated in lyophilized form in the final container at 80°C for 72 hours. Koāte-DVI is intended for use in therapy of classical hemophilia (hemophilia A).

Koāte-DVI is purified from the cold insoluble fraction of pooled fresh-frozen plasma by modification and refinements of the methods first described by Hershgold, Pool, and Pappenhagen.¹ Koāte-DVI contains purified and concentrated factor VIII. The factor VIII is 300–1000 times purified over whole plasma. Part of the fractionation may be performed by another licensed manufacturer. When reconstituted as directed, Koāte-DVI contains approximately 50–150 times as much factor VIII as an equal volume of fresh plasma. The specific activity, after addition of Albumin (Human), is in the range of 9–22 IU/mg protein. **Koāte-DVI must be administered by the intravenous route.**

Each bottle of Koāte-DVI contains the labeled amount of antihemophilic factor activity in international units (IU). One IU, as defined by the World Health Organization standard for blood coagulation factor VIII, human, is approximately equal to the level of AHF found in 1.0 mL of fresh pooled human plasma. The final product when reconstituted as directed contains not more than (NMT) 1500 µg/mL polyethylene glycol (PEG), NMT 0.05 M glycine, NMT 25 µg/mL polysorbate 80, NMT 5 µg/g tri-n-butyl phosphate (TNBP), NMT 3 mM calcium, NMT 1 µg/mL aluminum, NMT 0.06 M histidine, and NMT 10 mg/mL Albumin (Human).

CLINICAL PHARMACOLOGY

Hemophilia A is a hereditary bleeding disorder characterized by deficient coagulant activity of the specific plasma protein clotting factor, factor VIII. In afflicted individuals, hemorrhages may occur spontaneously or after only minor trauma. Surgery on such individuals is not feasible without first correcting the clotting abnormality. The administration of Koāte-DVI provides an increase in plasma levels of factor VIII and can temporarily correct the coagulation defect in these patients.

After infusion of Antihemophilic Factor (Human), there is usually an instantaneous rise in the coagulant level followed by an initial rapid decrease in activity, and then a subsequent much slower rate of decrease in activity.²⁻⁴ The early rapid phase may represent the time of equilibration with the extravascular compartment, and the second or slow phase of the survival curve presumably is the result of degradation and reflects the true biologic half-life of the infused Antihemophilic Factor (Human).³

The removal and inactivation of spiked relevant and model enveloped and non-enveloped viruses during the manufacturing process for Koāte-DVI have been validated in laboratory studies at Talecris Biotherapeutics, Inc. Studies performed with the model enveloped viruses indicated that the greatest reduction was achieved by TNBP/polysorbate 80 treatment and 80°C heat. For this reason, VSV (Vesicular Stomatitis Virus, model for RNA enveloped viruses) and HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Type 1) were studied only at these two steps of the manufacturing process. The efficacy of the dry heat treatment was studied using all of the viruses, including BVDV (Bovine Viral Diarrheal Virus, model for hepatitis C virus) and Reo (Reovirus Type 3, model for viruses resistant to physical and chemical agents, such as hepatitis A), and the effect of moisture content on the inactivation of HAV (Hepatitis A Virus), PPV (Porcine Parvovirus, model for parvovirus B19), and PRV (Pseudorabies Virus, model for large enveloped DNA viruses) was investigated.

Table 1. Summary of In Vitro Log₁₀ Viral Reduction Studies

	Enveloped Model Viruses				Non-enveloped Model Viruses		
	HIV-1	BVDV	PRV	VSV	Reo	HAV	PPV
Model for	HIV-1/2	HCV	Large enveloped DNA viruses	RNA enveloped viruses	HAV and viruses resistant to chemical and physical agents	HAV	B19
Global Reduction Factor	≥9.4	≥10.3	≥9.3	≥10.9	9.4	≥4.5	3.7

Similar studies have shown that a terminal 80°C heat incubation for 72 hours inactivates non-lipid enveloped viruses such as hepatitis A and canine parvovirus in vitro, as well as lipid enveloped viruses such as hepatitis C.^{5,6,7}

Koāte-DVI is purified by a gel permeation chromatography step serving the dual purpose of reducing the amount of TNBP and polysorbate 80 as well as increasing the purity of the factor VIII.

A two-stage clinical study using Koāte-DVI was performed in individuals with hemophilia A who had been previously treated with other plasma-derived AHF concentrates. In Stage I of the pharmacokinetic study with 19 individuals, statistical comparisons demonstrated that Koāte-DVI is bioequivalent to the untreated product, Koāte[®]-HP. The incremental in vivo recovery ten minutes after infusion of Koāte-DVI was 1.90% IU/kg (Koāte-HP 1.82% IU/kg). Mean biologic half-life of Koāte-DVI was 16.12 hours (Koāte-HP 16.13 hours). In Stage II of the study, participants received Koāte-DVI treatments for six months on home therapy with a median of 54 days (range 24–93). No evidence of inhibitor formation was observed, either in the clinical study or in the preclinical investigations.²

INDICATIONS AND USAGE

Koāte-DVI is indicated for the treatment of classical hemophilia (hemophilia A) in which there is a demonstrated deficiency of activity of the plasma clotting factor, factor VIII. Koāte-DVI provides a means of temporarily replacing the missing clotting factor in order to control or prevent bleeding episodes, or in order to perform emergency and elective surgery on individuals with hemophilia.

Koāte-DVI contains naturally occurring von Willebrand's factor, which is co-purified as part of the manufacturing process.

Koāte-DVI has not been investigated for efficacy in the treatment of von Willebrand's disease, and hence is not approved for such use.

CONTRAINDICATIONS

None known.

WARNINGS

Koāte-DVI is made from human plasma. Products made from human plasma may contain infectious agents, such as viruses, that can cause disease. The risk that such products will transmit an infectious agent has been reduced by screening plasma donors for prior exposure to certain viruses, by testing for the presence of certain current virus infections, and by inactivating and/or removing certain viruses. Despite these measures, because this product is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, and theoretically the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent. There is also the possibility that unknown infectious agents may be present in such products. ALL infections thought by a physician possibly to have been transmitted by this product should be reported by the physician or other healthcare provider to Talecris Biotherapeutics, Inc. [1-800-520-2807]. The physician should discuss the risks and benefits of this product with the patient, before prescribing or administering it to a patient.

Individuals who receive infusions of blood or plasma products may develop signs and/or symptoms of some viral infections, particularly hepatitis C. It is emphasized that hepatitis B vaccination is essential for patients with hemophilia and it is recommended that this be done at birth or diagnosis.^{8,9} Hepatitis A vaccination is also recommended for hemophilic patients who are hepatitis A seronegative.

PRECAUTIONS

General

- Koāte-DVI is intended for treatment of bleeding disorders arising from a deficiency in factor VIII. This deficiency should be proven prior to administering Koāte-DVI.
- Administer within 3 hours after reconstitution. Do not refrigerate after reconstitution.
- Administer only by the intravenous route.**
- Filter needle should be used prior to administering.
- Koāte-DVI contains levels of blood group isoagglutinins which are not clinically significant when controlling relatively minor bleeding episodes. When large or frequently repeated doses are required, patients of blood groups A, B, or AB should be monitored by means of hematocrit for signs of progressive anemia, as well as by direct Coombs' tests.
- Product administration and handling of the infusion set and needles must be done with caution. Percutaneous puncture with a needle contaminated with blood can transmit infectious viruses including HIV (AIDS) and hepatitis. Obtain immediate medical attention if injury occurs.

Place needles in sharps container after single use. Discard all equipment including any reconstituted Koāte-DVI product in accordance with biohazard procedures.

Pregnancy Category C

Animal reproduction studies have not been conducted with Koāte-DVI. It is also not known whether Koāte-DVI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Koāte-DVI should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Pediatric Use

Koāte-DVI has not been studied in pediatric patients. Koāte-HP, solvent/detergent treated Antihemophilic Factor (Human), has been used extensively in pediatric patients.

Spontaneous adverse event reports with Koāte-HP for pediatric use were within the experience of those reports for adult use.

Information for Patient

Some viruses, such as parvovirus B19 or hepatitis A, are particularly difficult to remove or inactivate at this time. Parvovirus B19 most seriously affects pregnant women, or immune-compromised individuals.

Symptoms of parvovirus B19 infection include fever, drowsiness, chills and runny nose followed about 2 weeks later by a rash and joint pain. Evidence of hepatitis A may include several days to weeks of poor appetite, tiredness, and low-grade fever followed by nausea, vomiting, and pain in the belly. Dark urine and a yellowed complexion are also common symptoms. Patients should be encouraged to consult their physician if such symptoms appear.

ADVERSE REACTIONS

Allergic-type reactions may result from the administration of Antihemophilic Factor (Human) preparations.^{10,11}

Ten adverse reactions related to 7 infusions were observed during a total of 1053 infusions performed during the clinical study of Koāte-DVI, for a frequency of 0.7% infusions associated with adverse reactions. All reactions were mild and included tingling in the arm, ear, and face, blurred vision, headache, nausea, stomach ache, and jittery feeling.²

DOSE AND ADMINISTRATION

Each bottle of Koāte-DVI has the AHF(H) content in international units per bottle stated on the label of the bottle. The reconstituted product must be administered intravenously by either direct syringe injection or drip infusion. The product must be administered within 3 hours after reconstitution.

General Approach to Treatment and Assessment of Treatment Efficacy

The dosages described below are presented as general guidance. It should be emphasized that the dosage of Koāte-DVI required for hemostasis must be individualized according to the needs of the patient, the severity of the deficiency, the severity of the hemorrhage, the presence of inhibitors, and the factor VIII level desired. It is often critical to follow the course of therapy with factor VIII level assays.

The clinical effect of Koāte-DVI is the most important element in evaluating the effectiveness of treatment. It may be necessary to administer more Koāte-DVI than would be estimated in order to attain satisfactory clinical results. If the calculated dose fails to attain the expected factor VIII levels, or if bleeding is not controlled after administration of the calculated dosage, the presence of a circulating inhibitor in the patient should be suspected. Its presence should be substantiated and the inhibitor level quantitated by appropriate laboratory tests.

When an inhibitor is present, the dosage requirement for AHF(H) is extremely variable and the dosage can be determined only by the clinical

response. Some patients with low titer inhibitors, (10 Bethesda Units) can be successfully treated with factor VIII without a resultant anamnestic rise in inhibitor titer.¹² Factor VIII levels and clinical response to treatment must be assessed to insure adequate response. Use of alternative treatment products, such as Factor IX Complex concentrates, Antihemophilic Factor (Porcine) or Anti-Inhibitor Coagulant Complex, may be necessary for patients with high titer inhibitors. Immune tolerance therapy using repeated doses of FVIII concentrate administered frequently on a predetermined schedule may result in eradication of the FVIII inhibitor.^{13,14} Most successful regimens have employed high doses of FVIII administered at least once daily, but no single dosage regimen has been universally accepted as the most effective. Consultation with a hemophilia expert experienced with the management of immune tolerance regimens is also advisable.

Calculation of Dosage

The in vivo percent elevation in factor VIII level can be estimated by multiplying the dose of AHF(H) per kilogram of body weight (IU/kg) by 2%. This method of calculation is based on clinical findings by Abildgaard et al.¹⁵ and is illustrated in the following examples:

$$\text{Expected \% factor VIII increase} = \frac{\# \text{ units administered} \times 2\% / \text{IU/kg}}{\text{body weight (kg)}}$$

$$\text{Example for a 70 kg adult: } \frac{1400 \text{ IU} \times 2\% / \text{IU/kg}}{70 \text{ kg}} = 40\%$$

or

$$\text{Dosage required (IU)} = \frac{\text{body weight (kg)} \times \text{desired \% factor VIII increase}}{2\% / \text{IU/kg}}$$

$$\text{Example for a 15 kg child: } \frac{15 \text{ kg} \times 100\%}{2\% / \text{IU/kg}} = 750 \text{ IU required}$$

The dosage necessary to achieve hemostasis depends upon the type and severity of the bleeding episode, according to the following general guidelines:

Mild Hemorrhage

Mild superficial or early hemorrhages may respond to a single dose of 10 IU per kg,⁴ leading to an in vivo rise of approximately 20% in the factor VIII level. Therapy need not be repeated unless there is evidence of further bleeding.

Moderate Hemorrhage

For more serious bleeding episodes (e.g., definite hemarthroses, known trauma), the factor VIII level should be raised to 30%–50% by administering approximately 15–25 IU per kg. If further therapy is required, repeated doses of 10–15 IU per kg every 8–12 hours may be given.¹⁶

Severe Hemorrhage

In patients with life-threatening bleeding or possible hemorrhage involving vital structures (e.g., central nervous system, retropharyngeal and retroperitoneal spaces, iliopectus sheath), the factor VIII level should be raised to 80%–100% of normal in order to achieve hemostasis. This may be achieved in most patients with an initial AHF [Antihemophilic Factor (Human), Koate[®]-DVI] dose of 40–50 IU per kg and a maintenance dose of 20–25 IU per kg every 8–12 hours.^{17,18} For major surgical procedures, Factor VIII levels should be checked throughout the perioperative course to ensure adequate replacement therapy.

Surgery

For major surgical procedures, the factor VIII level should be raised to approximately 100% by giving a preoperative dose of 50 IU/kg. The factor VIII level should be checked to assure that the expected level is achieved before the patient goes to surgery. In order to maintain hemostatic levels, repeat infusions may be necessary every 6 to 12 hours initially, and for a total of 10 to 14 days until healing is complete. The intensity of factor VIII replacement therapy required depends on the type of surgery and postoperative regimen employed. For minor surgical procedures, less intensive treatment schedules may provide adequate hemostasis.^{17,18}

Prophylaxis

Factor VIII concentrates may also be administered on a regular schedule for prophylaxis of bleeding, as reported by Nilsson et al.¹⁹

Incorrect diagnosis, inappropriate dosage, method of administration, and biological differences in individual patients, could reduce the efficacy of this product or even result in an ill effect following its use. It is important that this product be stored properly, the directions for use be followed carefully during use, the risk of transmitting viruses be carefully weighed before the product is prescribed, and that plasma factor VIII levels be measured in initial treatment situations or if clinical response appears inadequate.

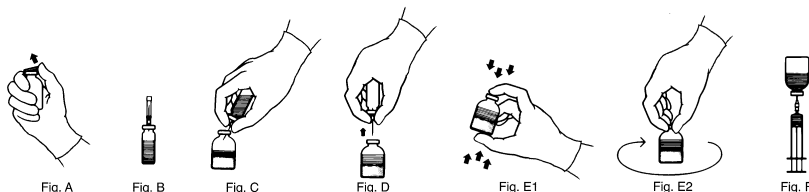
Reconstitution

Vacuum Transfer

Note: Aseptic technique should be carefully followed. All needles and vial tops that will come into contact with the product to be administered via the intravenous route should not come in contact with any non-sterile surface. Any contaminated needles should be discarded by placing in a puncture proof container, and new equipment should be used.

- After removing all items from the box, warm the sterile water (diluent) to room temperature (25°C, 77°F).
- Remove shrink band from product vial. **If the shrink band is absent or shows signs of tampering, do not use the product and notify Talecris Biotherapeutics, Inc. immediately.**
- Remove the plastic flip tops from each vial (Fig. A). Cleanse vial tops (grey stoppers) with alcohol swab and allow surface to dry. After cleaning, do not allow anything to touch the latex (rubber) stopper.
- Carefully remove the plastic sheath from the short end of the transfer needle. Insert the exposed needle into the diluent vial to the hub. (Fig. B)
- Carefully grip the sheath of the other end of the transfer needle and twist to remove it.
- Invert the diluent vial and insert the attached needle into the vial of concentrate at a 45° angle (Fig. C). This will direct the stream of diluent against the wall of the concentrate vial and minimize foaming. The vacuum will draw the diluent into the concentrate vial. ^{**}
- Remove the diluent bottle and transfer needle (Fig. D).
- Immediately after adding the diluent, agitate vigorously for 10–15 seconds, (Fig. E1) then swirl continuously until completely dissolved (Fig. E2). Some foaming will occur, but attempt to avoid excessive foaming. The vial should then be visually inspected for particulate matter and discoloration prior to administration.
- Clean the top of the vial of reconstituted Koate-DVI again with alcohol swab and let surface dry.
- Attach the filter needle (from the package) to a sterile syringe. Withdraw the Koate-DVI solution into the syringe through the filter needle (Fig. F).
- Remove the filter needle from the syringe and replace with an appropriate injection or butterfly needle for administration. Discard filter needle into a puncture proof container.
- If the same patient is using more than one vial of Koate-DVI, the contents of multiple vials may be drawn into the same syringe through the filter needles provided.

^{**}If vacuum is lost in the concentrate vial, use a sterile syringe and needle to remove the sterile water from the diluent vial and inject it into the concentrate vial, directing the stream of fluid against the wall of the vial.



A number of factors beyond our control could reduce the efficacy of this product or even result in an ill effect following its use. These include improper storage and handling of the product after it leaves our hands, diagnosis, dosage, method of administration, and biological differences in individual patients. Because of these factors, it is important that this product be stored properly, that the directions be followed carefully during use, and that the risk of transmitting viruses be carefully weighed before the product is prescribed.

Rate of Administration

The rate of administration should be adapted to the response of the individual patient, but administration of the entire dose in 5 to 10 minutes is generally well-tolerated.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

HOW SUPPLIED

Koate-DVI is supplied in the following single dose bottles with the total units of factor VIII activity stated on the label of each bottle. A suitable volume of Sterile Water for Injection, USP, a sterile double-ended transfer needle, a sterile filter needle, and a sterile administration set are provided.

NDC Number	Approximate Factor VIII		Diluent
	Activity		
76125-250-20	250 IU		5 mL
76125-500-30	500 IU		5 mL
76125-667-50	1000 IU		10 mL

STORAGE

Koate-DVI should be stored under refrigeration (2–8°C; 36–46°F). Storage of lyophilized powder at room temperature (up to 25°C or 77°F) for 6 months, such as in home treatment situations, may be done without loss of factor VIII activity. Freezing should be avoided as breakage of the diluent bottle might occur.

CAUTION

R_x only

U.S. federal law prohibits dispensing without prescription.

REFERENCES

- Hershgold EJ, Pool JG, Pappenhagen AR: The potent antihemophilic globulin concentrate derived from a cold insoluble fraction of human plasma: characterization and further data on preparation and clinical trial. *J Lab Clin Med* 67(1):23–32, 1966.
- Data on file.
- Aronson DL: Factor VIII (antihemophilic globulin). *Semin Thromb Hemostas* 6(1):12–27, 1979.
- 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.
- Winkelman L, Feldman PA, Evan DR: Severe heat treatment of lyophilized coagulation factors for Virus Inactivation in Plasma Products. *Curr Stud Hematol Blood Transfus. Morgenthaler J* (ed.), Basel, Karger, 1989, No. 56, pp. 55–69.
- Skidmore SJ, Pasi KJ, Mawson SJ, et al: Serological evidence that dry heating of clotting factor concentrates prevents transmission of non-A, non-B hepatitis. *J. Med Virol.* 30(1):50–2, 1990.
- 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.
- National Hemophilia Foundation Medical and Scientific Advisory Council. Hemophilia Information Exchange—AIDS Update: Recommendations concerning AIDS and the treatment of hemophilia HIV infection. Section I.G. (Rev. Jan., 1988).
- Safety of therapeutic products used for hemophilia patients. *MMWR* 37(29):441–4, 449–50, 1988.
- Eyster ME, Bowman HS, Haverstick JN: Adverse reactions to factor VIII infusions. [letter]. *Ann Intern Med* 87(2):248, 1977.
- Prager D, Djerassi I, Eyster ME, et al: Pennsylvania state-wide hemophilia program: summary of immediate reactions with the use of factor VIII and factor IX concentrate. *Blood* 53(5):1012–3, 1979.
- Kasper CK: Complications of hemophilia A treatment: factor VIII inhibitors. *Ann NY Acad Sci* 614:97–105, 1991.
- Mariani G, Hilgartner M, Thompson AR, et al: Immune Tolerance to Factor VIII: International Registry Data. *Adv Exp Med Biol* 386:201–8, 1995.
- DiMichele D: Hemophilia 1996, New Approach to an Old Disease. *Pediatr Clin North Am* 43(3):709–35, Jun 1995.
- Abildgaard CF, Simone JV, Corrigan JJ, et al: Treatment of hemophilia with glycine-precipitated factor VIII. *N Engl J Med* 275(9):471–5, 1966.
- Abildgaard CF: Current concepts in the management of hemophilia. *Semin Hematol* 12(3):223–32, 1975.
- 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.
- Kasper CK, Dietrich SL: Comprehensive management of haemophilia. *Clin Haematol* 14(2):489–512, 1985.
- Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, et al: Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 232(1):25–32, 1992.

Manufactured by:

Talecris Biotherapeutics, Inc.
Research Triangle Park, NC 27709 USA
U.S. License No. 1716

Distributed by:

Kedron Biopharma, Inc.
485 Massachusetts Avenue, Suite 300
Cambridge, MA 02139

Factor antihemofílico (Humano)

Koäte®-DVI

Inactivación viral doble

Tratado con disolvente/detergente y calentado en envase final a 80°C



08940318

DESCRIPCIÓN

El Factor Antihemofílico (Humano), Koäte®-DVI, es un concentrado estéril, estable, purificado, secado del Factor Antihemofílico humano (FAH, factor VIII, GAH) que ha sido tratado con tri-n-butil-fosfato (TNBP) y polisorbato 80 y calentado en forma liofilizada en el envase final a 80°C durante 72 horas. Koäte-DVI está diseñado para uso en la terapia de la hemofilia clásica (hemofilia A).

Koäte-DVI se purifica a partir de la fracción insoluble fría de plasma fresco congelado combinado mediante modificación y refinación de los métodos inicialmente descritos por Hershgold, Pool y Pappenhagen.¹ Koäte-DVI contiene factor VIII purificado y concentrado. El factor VIII se purifica de 300 a 1000 veces sobre plasma entero. Parte del fraccionamiento puede ser realizada por otro fabricante licenciado. Después de reconstituirse de acuerdo con las instrucciones, Koäte-DVI contiene aproximadamente 50 a 150 veces la cantidad de factor VIII que un volumen igual de plasma fresco. La actividad específica, después de la adición de albúmina (humana) queda dentro de la gama de 9-22 UI/mg proteína. **Koäte-DVI debe administrarse por vía intravenosa.**

Cada frasco de Koäte-DVI contiene la cantidad rotulada de actividad del factor antihemofílico en unidades internacionales (UI). Según la definición de la norma de coagulación sanguínea de la Organización Mundial de la Salud, una UI es aproximadamente equivalente a la concentración de FAH presente en 1.0 mL de plasma humano combinado fresco. El producto final, después de reconstituirse de acuerdo con las instrucciones contiene no más de (NMD) 1500 µg/mL polietilenglicol (PEG), NMD 0.05 M glicina, NMD 25 µg/mL polisorbato 80, NMD 5 µg/g tri-n-butilfosfato (TNBP), NMD 3 Mm calcio, NMD 1 µg/mL aluminio, NMD 0.06 M histidina y NMD 10 mg/mL albúmina (humana).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

La hemofilia A es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por actividad coagulante deficiente del factor de coagulación plasmático específico, factor VIII. En las personas afectadas, pueden ocurrir hemorragias espontáneamente o después de tan sólo traumatismos menores. Las intervenciones quirúrgicas en dichas personas no son fáciles sin corregir primero la anomalía de coagulación. La administración de Koäte-DVI proporciona un aumento en las concentraciones plasmáticas del factor VIII y puede corregir temporalmente el defecto de coagulación en estos pacientes.

Después de una infusión del Factor Antihemofílico (Humano), por lo general hay un aumento instantáneo de la concentración de coagulante, seguido de una disminución inicial rápida de actividad, y luego una disminución de actividad a un régimen mucho más lento.²⁻⁴ La fase rápida temprana puede representar el tiempo de equilibración con el compartimento extravascular, y la segunda fase lenta de la curva de supervivencia supuestamente es el resultado de degradación y refleja la verdadera vida media biológica del Factor Antihemofílico (Humano) administrado por infusión.³

En estudios de laboratorio en Talcres Biotherapeutics, Inc., se ha validado la remoción e inactivación de virus relevantes y modelos adicionales, con cubierta y sin cubierta, durante el proceso de fabricación de Koäte-DVI. Los estudios realizados con los virus modelo con cubierta indicaron que la mayor reducción se logró con tratamiento con TNBP/polisorbato 80 y calor a 80°C. Por este motivo, VEV (Virus de Estomatitis Vesicular, modelo para el virus con cubierta de ARN) y VIH-1 (Virus de Inmunodeficiencia Humano Tipo; 1) sólo se estudiaron en estos dos pasos del proceso de fabricación. Se investigó la eficacia del tratamiento seco usando todos los virus, inclusive VDVB (Virus diarreico viral bovino, modelo para el virus de hepatitis C) y Reo (Reovirus tipo 3, modelo para virus resistentes a agentes físicos y químicos, por ejemplo, hepatitis A) y el efecto del contenido de humedad en la inactivación de VHA (Virus de Hepatitis A), PVP (Parvovirus porcino, modelo para el parvovirus B19) y VPR (Virus de pseudorabia, modelo para virus de ADN grandes con cubierta).

Cuadro 1. Resumen de Estudios de Reducción Viral Log₁₀ In Vitro

Modelo de	Virus modelo con cubierta				Virus modelo sin cubierta		
	VIH-1	VDVB	VPR	VEV	Reo	VHA	PVP
Modelo de	VIH-1/2	VHC	Virus de ADN grandes con cubierta	Virus de ARN con cubierta	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

En estudios similares se ha demostrado que la termo-inactivación terminal a 80°C durante 72 horas inactiva los virus con cubierta no lipídicos, tales como la hepatitis A y el parvovirus canino in vitro, así como virus con cubierta lipídicos como la hepatitis C.^{5,6,7}

Koäte-DVI se purifica mediante un paso de cromatografía de permeación de gel que sirve el propósito doble de reducir la cantidad de TNBP y polisorbato 80 y también aumentar la pureza del factor VIII.

Se realizó un estudio clínico de dos etapas usando Koäte-DVI en personas con hemofilia A que habían sido tratadas anteriormente con otros concentrados del FAH derivados del plasma. En la Etapa I del estudio farmacocinético con 19 personas, las comparaciones estadísticas demostraron que Koäte-DVI es bioequivalente al producto sin calentar, Koäte®-HP. La recuperación incremental in vivo diez minutos después de la infusión de Koäte-DVI fue del 1.90% UI/kg (Koäte-HP 1.82% UI/kg). La vida media biológica media de Koäte-DVI fue 16.12 horas (Koäte-HP 16.13 horas). En la Etapa II del estudio, los participantes recibieron tratamientos con Koäte-DVI durante seis meses de terapia en el hogar con una mediana de 54 días (gama de 24 a 93). No se observó evidencia de la formación de inhibidores, ya sea en el estudio clínico o las investigaciones preclínicas.²

INDICACIONES Y USO

Koäte-DVI está indicado para el tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A), en la cual hay una deficiencia demostrada de actividad del factor de coagulación plasmático, factor VIII. Koäte-DVI proporciona un medio de reemplazar temporalmente el factor de coagulación faltante a fin de controlar o evitar episodios hemorrágicos o a fin de realizar intervenciones quirúrgicas y cirugía electiva en personas que padecen de hemofilia.

Koäte-DVI contiene el factor de von Willebrand natural, que se copurifica como parte del proceso de fabricación.

No se ha investigado la eficacia de Koäte-DVI en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand y en consecuencia no está aprobado para dicho uso.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna conocida.

ADVERTENCIAS

Koäte-DVI se prepara a partir de plasma humano. Los productos hechos de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, por ejemplo, virus, que pueden ocasionar enfermedades. El riesgo de que dichos productos transmitan un agente infeccioso se ha reducido mediante la evaluación de los donantes de plasma para determinar su exposición anterior a ciertos virus, la realización de pruebas para detectar la presencia de ciertas infecciones virales actuales y la inactivación y/o remoción de ciertos virus. Pese a estas medidas, debido a que este producto se prepara a partir de sangre humana, puede conllevar un riesgo de transmitir agentes infecciosos, p. ej., virus, y teóricamente el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECH). También existe la posibilidad de que haya agentes infecciosos desconocidos presentes en dichos productos. TODAS las infecciones que en opinión de un médico tengan la posibilidad de haber sido transmitidas por este producto deben ser reportadas por el médico u otro proveedor de atención médica a Talcres Biotherapeutics, Inc. [1-800-520-2807]. El médico debe analizar los riesgos y beneficios de este producto con el paciente antes de recetarlos o administrarlos a un paciente.

Las personas que reciben infusiones de sangre o productos de plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de algunas infecciones virales, en especial la hepatitis C. Se enfatiza que la vacunación contra la hepatitis B es imprescindible para los pacientes que padecen de hemofilia, y se recomienda que dicha vacuna sea administrada al nacer o en el momento del diagnóstico.^{8,9} También se recomienda la vacuna contra la hepatitis A para los pacientes hemofílicos seronegativos para hepatitis A.

PRECAUCIONES

Generalidades

- Koäte-DVI está diseñado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos que surgen de una deficiencia del factor VIII. Dicha deficiencia debe comprobarse antes de administrar Koäte-DVI.
- Administrar dentro de 3 horas después de la reconstitución. No refrigerar después de la reconstitución.
- Sólo administrar por vía intravenosa.**
- Debe usarse una aguja de filtro antes de la administración.
- Koäte-DVI contiene concentraciones de isoaglutinantes serogrupales que no son clínicamente significativos al controlar episodios hemorrágicos relativamente menores. Cuando se requieren dosis grandes o repetidas frecuentemente, los pacientes en los serogrupos A, B o AB deben vigilarse mediante hematocrito para signos de anemia progresiva, así como mediante pruebas directas de Coombs.
- La administración del producto y el manejo del conjunto de infusión y las agujas debe efectuarse con cautela. La punción percutánea con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos, inclusive VIH (SIDA) y hepatitis. Obtener atención médica inmediata en caso de ocurrir lesión. Coloque las agujas en un envase de artículos afilados/puntiguados después del uso único. Deseche todos los equipos, inclusive cualquier producto Koäte-DVI reconstituido de acuerdo con procedimientos de biopelegru.

Embarazo categoría C

No se ha llevado a cabo estudios reproductores en animales con Koäte-DVI. Asimismo, no se sabe si Koäte-DVI puede ocasionar daños fetales al administrarse a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductora. Koäte-DVI sólo debe administrarse a una mujer embarazada cuando sea claramente necesario.

Uso pediátrico

Koäte-DVI no se ha estudiado en pacientes pediátricos. Koäte-HP, Factor Antihemofílico (Humano) tratado con disolvente/detergente ha sido usado extensamente en pacientes pediátricos.

Los informes de acontecimientos adversos espontáneos con Koäte-HP para uso pediátrico quedaron dentro de la experiencia de los informes para el uso en adultos.

Información para el paciente

Algunos virus, por ejemplo, el parvovirus B19 o hepatitis A, son particularmente difíciles de eliminar en estos momentos. El parvovirus B19 afecta más gravemente a las mujeres embarazadas, o a las personas con sistema inmunológico comprometido.

Los síntomas de infección del parvovirus B19 incluyen fiebre, somnolencia, escalofríos y goteo nasal, seguidos alrededor de 2 semanas más tarde por una erupción cutánea y dolor de las articulaciones. La evidencia de hepatitis A puede incluir varios días a semanas de pérdida de apetito, cansancio y fiebre baja, seguido de náuseas, vómitos y dolor de vientre. La orina de color oscuro y cutis amarillento también son síntomas comunes. Debe alertarse a los pacientes a consultar con su médico si aparecen dichos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Pueden surgir reacciones de tipo alérgico de la administración de compuestos del Factor Antihemofílico (Humano).^{10,11}

Se observaron diez reacciones adversas relacionadas con 7 infusiones durante un total de 1053 infusiones realizadas durante el estudio clínico de Koäte-DVI, para una frecuencia de 0.7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron leves e incluyeron hormigueo del brazo, oreja y cara, visión borrosa, dolor de cabeza, náuseas, dolor de estómago y sensación de nerviosismo.²

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

Cada frasco de Koäte-DVI tiene el contenido de FAH (H) en unidades internacionales por frasco indicado en la rotulación del frasco. El producto reconstituido debe administrarse por vía intravenosa, ya sea por inyección directa con jeringa o infusión de infusión. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas después de la reconstitución.

Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia terapéutica

Las posologías descritas abajo se presentan a título de orientación general. Debe recalarse que la dosis de Koäte-DVI requerida para hemostasia debe individualizarse de acuerdo con las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y la concentración de factor VIII deseada. A menudo resulta crítico realizar ensayos de concentración del factor VIII después del curso terapéutico.

El efecto clínico de Koäte-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Puede ser necesario administrar más Koäte-DVI de lo que se calcularía a fin de lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no logra las concentraciones previstas del factor VIII, o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor en la circulación en el paciente. Su presencia debe confirmarse y cuantificarse la concentración del inhibidor mediante análisis de laboratorio apropiados.

Cuando hay un inhibidor presente, el requisito posológico de FAH(H) es altamente variable y la dosis sólo puede determinarse en base a la respuesta clínica. Algunos pacientes con inhibidores de baja titulación (10 Unidades Bethesda) pueden ser tratados exitosamente con el factor VIII sin aumento anamnéstico resultante del título inhibitor.¹² Debe evaluarse las concentraciones del factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento a fin de asegurar una respuesta adecuada. Puede necesitarse el uso de productos terapéuticos alternativos, por ejemplo, concentrados del Complejo del Factor IX, factor Antihemofílico (Porcino) o Complejo Coagulante Anti-Inhibidor para pacientes con inhibidores de titulación elevada. La terapia de tolerancia inmunológica usando dosis repetidas del concentrado FVIII administrado frecuentemente de acuerdo con un calendario predeterminado puede conducir a la erradicación del inhibidor de FVIII.^{13,14} La mayoría de los regímenes exitosos han empleado dosis elevadas de FVIII administradas por lo menos una vez al día, pero no hay ningún régimen posológico específico universalmente aceptado como el más eficaz. También es aconsejable la consulta con un experto en hemofilia con experiencia en el control de regímenes de tolerancia inmunológica.

Cálculo de la dosis

Puede estimarse la elevación porcentual in vivo de la concentración del factor VIII multiplicando la dosis de FAH(H) por kilogramo de peso corporal por el 2%. Este método de cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard y colab.,¹⁵ y se ilustra en los siguientes ejemplos:

% de aumento previsto del factor VIII =

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ unidades administradas} \times 2\% / \text{UI/kg}}{\text{peso corporal (kg)}} \\ \text{Ejemplo para un adulto de 70 kg:} \quad \frac{1400 \text{ UI} \times 2\% / \text{UI/kg}}{70 \text{ kg}} = 40\%$$

o

$$\text{Dosis requerida (UI)} = \frac{\text{peso corporal (kg)} \times \% \text{ aumento deseado de factor VIII}}{2\% / \text{UI/kg}} \\ \text{Ejemplo para un niño de 15 kg:} \quad \frac{15 \text{ kg} \times 100\%}{2\% / \text{UI/kg}} = 750 \text{ UI requeridas}$$

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

Hemorragia leve

Las hemorragias leves superficiales o tempranas pueden responder a una dosis única de 10 UI por kg¹, conduciendo a un aumento in vivo de aproximadamente el 20% en la concentración del factor VIII. No es necesario repetir la terapia salvo que haya evidencia de hemorragia adicional.

Hemorragia moderada

Para los episodios hemorrágicos más graves (p. ej., hemartrosis definitiva, traumatismo conocido), la concentración del factor VIII debe aumentarse al 30% al 50% con la administración de aproximadamente 15 – 25 UI por kg. De necesitarse terapia adicional, pueden administrarse dosis repetidas de 10 a 15 UI por kg cada 8 a 12 horas.¹⁶

Hemorragia severa

En pacientes con hemorragias que ponen en peligro la vida o posible hemorragia que involucra estructuras vitales (p. ej., sistema nervioso central, espacios retrofaríngeos y retroperitoneales, funda posoasiática), la concentración del factor VIII debe aumentarse al 80 al 100% de la concentración normal a fin de lograr la hemostasia. Esto puede lograrse en la mayoría de los pacientes con una dosis inicial de FAH [Factor Antihemofílico (H), Koâte®-DVI] de 40 – 50 UI por kg y una dosis de mantenimiento de 20 a 25 UI por kg cada 8 a 12 horas.^{17,18} Para los procedimientos quirúrgicos mayores debe comprobarse las concentraciones del factor VIII durante el curso quirúrgico a fin de asegurar terapia de reemplazo adecuada.

Cirugía

Para los procedimientos quirúrgicos mayores, la concentración del factor VIII debe aumentarse a aproximadamente el 100%, mediante la administración de una dosis prequirúrgica de 50 UI/kg. La concentración del factor VIII debe comprobarse para asegurar que la concentración prevista se logre antes de que el paciente se someta a cirugía. A fin de mantener concentraciones hemostáticas, puede necesitarse infusiones repetidas cada 6 a 12 horas inicialmente y durante un total de 10 a 14 días hasta que la cicatrización sea completa. La intensidad requerida de la terapia de reemplazo del factor VIII depende del tipo de cirugía y régimen posquirúrgico empleado. Para los procedimientos quirúrgicos menores, los programas terapéuticos menos intensivos pueden brindar hemostasia adecuada.^{17,18}

Profilaxis

Los concentrados del factor VIII también pueden administrarse en un régimen regular para la profilaxis de las hemorragias, según informan Nilsson y colab.¹⁹

El diagnóstico incorrecto, la dosis o el método de administración inapropiados, y las diferencias biológicas en los pacientes individuales podrían reducir la eficacia de este producto e inclusive resultar en un efecto adverso después del uso. Es importante que este producto sea guardado correctamente, que se sigan las instrucciones de uso cuidadosamente durante el uso, que se sepe cuidadosamente el riesgo de transmisión de virus antes de recetarse el producto y que las concentraciones plasmáticas del factor VIII se midan en situaciones de tratamiento inicial o si la respuesta clínica parece ser inadecuada.

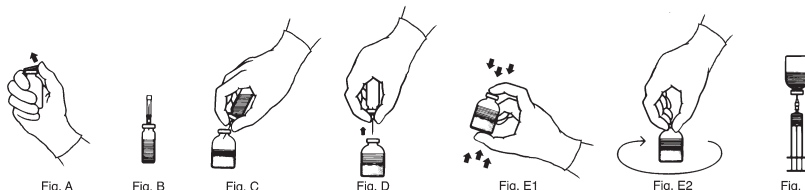
Reconstitución

Transferencia de vacío

Nota: Debe seguirse cuidadosamente la técnica aséptica. Todas las agujas y tapas de viales que entrarán en contacto con el producto a administrarse por la vía intravenosa no deben entrar en contacto con ninguna superficie no estéril. Cualesquier agujas contaminadas deben desecharse, colocándolas en un envase a prueba de punción, y debe usarse equipos nuevos.

- Después de sacar todos los artículos de la caja, caliente el agua estéril (diluyente) a temperatura ambiente (25° C, 77° F).
- Quite la banda de sellar del vial del producto. Si la banda de sellar no está presente o exhibe señales de interferencia, no use el producto y notifique inmediatamente a Talecris Biotherapeutics, Inc.
- Quite las tapas abatibles plásticas de cada vial (Figura A). Limpie las tapas de los viales (tapones de color gris) con un hisopo de alcohol y deje que la superficie se seque. Después de limpiar, no deje que nada entre en contacto con el tapón de látex (goma).
- Quite cuidadosamente la funda plástica del extremo corto de la aguja de transferencia. Inserte la aguja expuesta dentro del vial del diluyente hasta la punta portadoaga (Figura B).
- Agarre cuidadosamente la funda del otro extremo de la aguja de transferencia y tuérzala para quitarla.
- Invierta el vial del diluyente e inserte la aguja conectada dentro del vial de concentrado a un ángulo de 45° (Figura C). Esto dirigirá el chorro de diluyente contra la pared del vial del concentrado y minimizará la espumación. El vacío atraerá el diluyente dentro del vial de concentrado.**
- Quite el frasco de diluyente y aguja de transferencia (Figura D).
- Inmediatamente después de añadir el diluyente, agite vigorosamente durante 10 a 15 segundos (Figura E1), luego arremoline continuamente hasta que se haya disuelto totalmente (Figura E2). Ocurrirá cierta espumación, pero procure evitar espumación excesiva. Luego, el vial debe inspeccionarse visualmente para detectar materia en partículas y descoloración antes de la administración.
- Limpie de nuevo la parte superior del vial de Koâte-DVI reconstituido con un hisopo de alcohol y deje que la superficie se seque.
- Conecte la aguja de filtro (del envase) a una jeringa estéril. Retire la solución de Koâte-DVI dentro de la jeringa a través de la aguja de filtro (Figura F).
- Quite la aguja de filtro de la jeringa y reemplácela con una aguja de inyección o de mariposa apropiada para administración. Deseche la aguja de filtro en un envase a prueba de punción.
- Si el mismo paciente está usando más de un vial de Koâte-DVI, puede retirarse el contenido de viales múltiples dentro de la misma jeringa a través de las agujas de filtro provistas.

** Si se pierde el vacío en el vial del concentrado, use una jeringa y aguja estériles para sacar el agua estéril del vial del diluyente e inyéctela dentro del vial de concentrado, dirigiendo el chorro de líquido contra la pared del vial.



Una diversidad de factores fuera de nuestro control podría reducir la eficacia de este producto o inclusive conducir a un efecto adverso después de su uso. Dichos factores incluyen almacenamiento y manejo incorrectos del producto después que salga de nuestras manos, errores de diagnóstico, dosis, método de administración y diferencias biológicas de pacientes individuales. Debido a dichos factores, es importante que este producto se almacene correctamente, que se sigan cuidadosamente las instrucciones durante el uso, y que el riesgo de transmisión viral se sepe cuidadosamente antes de recetarse el producto.

Régimen de administración

El régimen de administración debe adaptarse a la respuesta del paciente individual, pero por lo general la administración de la dosis completa dentro de 5 a 10 minutos se tolera bien.

Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para la detección de materia en partículas y descoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase así permitan.

FORMA DE SUMINISTRO

Koâte-DVI se suministra en los siguientes frascos de dosis única con las unidades totales de actividad del factor VIII indicadas en el rótulo de cada frasco. Se proporciona un volumen apropiado de Agua Estéril para Inyección, USP, una aguja de transferencia de punta doble estéril, una aguja de filtro estéril y un conjunto de administración estéril.

Número NDC	Actividad aproximada de	
	Factor VIII	Diluyente
76125-250-20	250 UI	5 mL
76125-500-30	500 UI	5 mL
76125-667-50	1000 UI	10 mL

ALMACENAMIENTO

Koâte-DVI debe almacenarse bajo refrigeración (2–8° C; 36–46° F). El polvo liofilizado puede almacenarse a temperatura ambiente (hasta 25° C ó 77° F) durante 6 meses, por ejemplo, en situaciones de tratamiento en el hogar, sin pérdida de actividad del factor VIII. Debe evitarse la congelación ya que puede ocurrir la rotura del frasco de diluyente.

PRECAUCIÓN

Rx solamente

La ley federal de EE.UU., prohíbe el despacho sin receta.

REFERENCIAS

- Hershgold EJ, Pool JG, Pappenhagen AR: The potent antihemophilic globulin concentrate derived from a cold insoluble fraction of human plasma: characterization and further data on preparation and clinical trial [El potente concentrado de globulina antihemofílica derivado de una fracción insoluble fría de plasma humano: caracterización y datos adicionales sobre la preparación y ensayo clínico]. *J Lab Clin Med* 67(1):23–32, 1966.
- Datos en expedientes.
- Aronson DL: Factor VIII (antihemophilic globulin) [Factor VIII (globulina antihemofílica)]. *Semin Thromb Hemostas* 6(1):12–27, 1979.
- Britton M, Harrison J, Abildgaard CF: Early treatment of hemophilic hemarthroses with minimal dose of new factor VIII concentrate [Tratamiento temprano de hemartrosis hemofílica con dosis mínimas de nuevo concentrado de factor VIII]. *J Pediatr* 85(2):245–7, 1974.
- Winkelman L, Feldman PA, Evan DR: Severe heat treatment of lyophilized coagulation factors in Virus Inactivation in Plasma Products [Tratamiento intenso de factores de coagulación liofilizados en la inactivación viral en productos de plasma]. *Curr Stud Hematol Blood Transfus*. Morgenthaler J-J (ed.), Basel, Karger, 1989, No. 56, págs. 55–69.
- Skidmore SJ, Pasi KJ, Mawson SJ, y colab.: Serological evidence that dry heating of clotting factor concentrates prevents transmission of non-A, non-B hepatitis [Evidencia serológica que el termosecado de concentrados del factor de coagulación impide la transmisión de hepatitis no A, no B]. *J. Med Virol.* 30(1):50–2, 1990.
- Hart HF, Hart WG, Crossley J, y colab.: Effect of terminal (dry) heat treatment on non-enveloped viruses in coagulation factor concentrates [Efecto del tratamiento terminal (seco) en virus sin cubierta en concentrados del factor de coagulación]. *Vox Sang* 67(4): 345–50, 1994.
- Consejo Asesor Médico y Científico de la Fundación Nacional de Hemofilia. National Hemophilia Information Exchange–AIDS Update: Recommendations concerning AIDS and the treatment of hemophilia HIV infection [Intercambio de Información sobre hemofilia – Actualización del SIDA: Recomendaciones sobre el SIDA y el tratamiento de la infección hemofílica de VIH] Sección 1.G (Rev. Enero de 1988).
- Safety of therapeutic products used for hemophilia patients [Inocuidad de productos terapéuticos usados para pacientes hemofílicos]. *MMWR* 37(29):441–4, 449–50, 1988.
- Eyster ME, Bowman HS, Haverstick JN: Adverse reactions to factor VIII infusions [Reacciones adversas a infusiones del factor VIII]. [carta] *Ann Intern Med* 87(2):248, 1977.
- Prager D, Djerassi I, Eyster ME, y colab.: Pennsylvania state-wide hemophilia program: summary of immediate reactions with the use of factor VIII and factor IX concentrate [Programa de hemofilia a nivel de estado de Pensilvania: resumen de reacciones inmediatas con el uso de un concentrado del factor VIII y factor IX]. *Blood* 53(5):1012–3, 1979.
- Kasper CK: Complications of hemophilia A treatment: factor VIII inhibitors [Complicaciones del tratamiento de la hemofilia A: inhibidores del factor VIII]. *Ann NY Acad Sci* 614:97–105, 1991.
- Mariani G, Hilgartner M, Thompson AR, y colab.: Immune Tolerance to Factor VIII: International Registry Data [Tolerancia inmunológica al Factor VIII: Datos del Registro Internacional]. *Adv Exp Med Biol* 386:201–8, 1995.
- DiMichele D: Hemophilia 1996, New Approach to an Old Disease [Hemofilia 1996, un enfoque nuevo hacia una enfermedad vieja]. *Pediatr Clin North Am* 43(3):709–35, Jun 1995.
- Abildgaard CF, Simone JV, Corrigan JJ, y colab.: Treatment of hemophilia with glycine-precipitated factor VIII [Tratamiento de la hemofilia con factor VIII precipitado por glicina]. *N Engl J Med* 275(9):471–5, 1966.
- Abildgaard CF: Current concepts in the management of hemophilia [Conceptos corrientes en el manejo de la hemofilia]. *Semin Hematol* 12(3):223–32, 1975.
- Hilgartner MW: Factor replacement therapy [Terapia de reemplazo de factor]. En: Hilgartner MW, Pochedly C, red.: Hemophilia in the child and adult [Hemofilia en el niño y el adulto]. Nueva York, Raven Press, 1989, págs. 1–26.
- Kasper CK, Dietrich SL: Comprehensive management of haemophilia [Manejo integral de la hemofilia]. *Clin Haematol* 14(2):489–512, 1985.
- Nilsson IM, Bertorp E, Löfqvist T, y colab.: Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B [Veinticinco años de experiencia de tratamiento profiláctico en la hemofilia A y B severa]. *J Intern Med* 232(1):25–32, 1992.

Fabricado por:

Talecris Biotherapeutics, Inc.

Research Triangle Park, NC 27709 USA

Licencia de EE.UU. N° 1716

Distribuido por:

Kedron Biopharma, Inc.

485 Massachusetts Avenue, Suite 300

Cambridge, MA 02139

08940318

(Rev. Junio 2011)