AnexoA

Folha de rosto para a bula

KOATE DVI

Grifols Brasil Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

250 UI - 500 UI - 1000 UI

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

PARTE I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GRIFOLS BRASIL LTDA.

KOATE-DVI
fator VIII de coagulação
Pó liofilizado para solução injetável
Intravenosa

Formas farmacêuticas e apresentações:

KOATE-DVI está disponível como pó liofilizado para reconstituição em frascos de uso único de 250, 500 e 1.000 UI de atividade do Fator VIII. A potência real do Fator VIII está no rótulo de cada frasco de KOATE-DVI.

3066128

Composição:

- Princípio ativo:			
Fator VIII de coagulação	250 UI	500 UI	1000 UI
- Excipientes:			
Albumina Humana	0,025 g	0,025 g	0,050 g
Cloreto de Sódio	0,044 g	0,044 g	0,088 g
L-Histidina	0,016 g	0,016 g	0,031 g
Cloreto de Cálcio	0,0007 g	0,0007 g	0,0015 g
- Diluente:			
Água para injetáveis	5 ml	5 ml	10 ml

Produzido a partir de plasma humano.

Administração:
- Intravenosa

USO ADULTO

Pó Liofilizado Injetável para Solução Intravenosa

PARTE II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1 INDICAÇÕES

KOATE-DVI é indicado para prevenção e controle de hemorragias em pacientes com deficiência de fator VIII, devido à hemofilia A (deficiência de Fator VIII hereditário), previamente tratados com produtos de fator VIII.

Limitação de uso

Apesar do conteúdo de fator von Willebrand neste produto, não há dados de ensaios clínicos que apoiem seu uso na doença de von Willebrand.

2 RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do KOATE-DVI para o tratamento de episódios de sangramento foi demonstrada em um estudo clínico de 2 fases, de segurança, PK e eficácia. A fase I foi um estudo randomizado, simples cego, de dose única, cruzado e de farmacocinética (PK), comparando o KOATE-DVI tratado termicamente, com o KOATE não tratado termicamente. Dezenove indivíduos foram randomizados e receberam uma dose única de 50 UI/kg de KOATE-DVI aquecido ou KOATE não tratado termicamente para avaliação de farmacocinética (PK). A fase II foi um estudo de segurança aberto de 6 meses realizado em dois centros de hemofilia. Dezenove indivíduos receberam KOATE-DVI, inclusive para tratamento sob demanda e controle de episódios de sangramento. 306 episódios de sangramento foram tratados no total, dos quais 82% foram tratados com uma única infusão do Fator VIII.

3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Mecanismo de ação

O KOATE-DVI substitui temporariamente o fator VIII de coagulação faltante que é necessário para a hemostasia efetiva.

3.2 Farmacodinâmica

A hemofilia A é um distúrbio de sangramento caracterizado por uma deficiência do fator VIII de coagulação funcional, que resulta em um tempo prolongado de coagulação do plasma, conforme medido pelo teste do tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT). O tratamento com KOATE-DVI normaliza o aPTT durante o período de administração eficaz.

3.3 Farmacocinética

A farmacocinética (PK) de KOATE-DVI foi avaliada em um estudo clínico prospectivo em duas fases de 20 pacientes previamente tratados (PTPs) com hemofilia A grave. Na fase I, os parâmetros de farmacocinética (PK) para 19 indivíduos basearam-se na atividade plasmática do Fator VIII após uma única infusão intravenosa de 50 UI/kg de KOATE-DVI. A bioequivalência do KOATE-DVI tratado termicamente ao KOATE não tratado termicamente foi demonstrada pela comparação de C_{max} e a área sob a curva, AUC_{0-48} (Tabela 3). A recuperação incremental *in vivo* dez minutos após a infusão de KOATE-DVI tratado termicamente foi de 1,90% unidade/kg (a de KOATE não tratado termicamente foi de 1,82% unidades/kg). A semivida biológica média foi de 16,1 horas.

Na fase II do estudo, os participantes receberam tratamentos KOATE-DVI por seis meses em terapia domiciliar com uma média de 52 dias (intervalo de 23 a 94 dias). Ao final de 6 meses, a AUC_{0-48} média foi de 1471 ± 237 unidades*hora/100 mL, a C_{max} foi de 99 ± 13 unidades/100 mL e o $t_{1/2}$ foi de 16 ± 3,9 horas.

Tabela 3: Parâmetros PK de KOATE-DVI (fase I do estudo cruzado)

Parâmetro	KOATE-DVI Tratado termicamente (média ± DP)	KOATE Não tratado termicamente (média ± DP)
AUC_{0-48} (UI h/mL)	1432 ± 288	1477 ± 343
C_{max} (UI/mL)	103 ± 19	99 ± 20
T_{max} (h)	0.41 ± 0.26	0.43 ± 0.44
Meia-vida (h)	16,1 ± 3,2	16,1 ± 5,1

4. CONTRAINDICAÇÕES

KOATE-DVI é contraindicado para pacientes que tenham tido reações de hipersensibilidade, inclusive a anafilaxia, a KOATE-DVI e seus componentes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Reações de Hipersensibilidade

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, inclusive a anafilaxia. Entre os primeiros sinais de reações de hipersensibilidade, que podem progredir para a anafilaxia, angioedema, opressão no peito, hipotensão, erupção cutânea, náuseas, vômitos, parestesia, agitação, sibilância e dispneia. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, interrompa imediatamente o uso do produto e administre o tratamento de emergência apropriado.

5.2 Anticorpos Neutralizantes

Pode ocorrer a formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do Fator VIII. Monitore todos os pacientes para observar se ocorre desenvolvimento de inibidores do Fator VIII por observações clínicas e testes laboratoriais apropriados. Se os níveis estimados de atividade do Fator VIII do plasma não forem atingidos, ou se o sangramento não for controlado com uma dose apropriada, realize um teste que meça a concentração do inibidor do Fator VIII.

5.3 Hemólise Intravascular

KOATE-DVI contém isoaglutininas de grupo sanguíneo que não são clinicamente significativas quando pequenas doses são usadas para tratar episódios leves de sangramento. No entanto, quando doses grandes e/ou frequentes de KOATE-DVI são administradas a pacientes com grupos sanguíneos A, B ou AB, pode ocorrer anemia hemolítica aguda, resultando em aumento da tendência de sangramento ou hiperfibrinogenemia. Monitore esses pacientes para detectar sinais de hemólise intravascular e queda de hematócrito. Caso esta condição ocorra, levando a anemia hemolítica progressiva, interrompa o KOATE-DVI e considere a administração de glóbulos vermelhos tipo O sorologicamente compatíveis e ofereça terapia alternativa.

5.4 Agentes infecciosos transmissíveis

Devido ao fato de que o KOATE-DVI é feito a partir de sangue humano, ele pode apresentar risco de transmissão de agentes infecciosos, por exemplo, vírus, o agente da doença de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD) e, teoricamente, o agente da doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD). Existe também a possibilidade de que agentes infecciosos desconhecidos estejam presentes no produto. O risco do produto transmitir vírus foi reduzido pela triagem de doadores de plasma quanto à exposição prévia a certos vírus, por meio do teste de presença de certas infecções de vírus atuais e inativação e remoção de certos vírus durante a fabricação. Apesar destas medidas, este produto ainda pode potencialmente transmitir doenças.

Caso o médico suspeite de infecções possivelmente transmitidas por este produto, comunique-as à Grifols Brasil Ltda. SAC 0800 709 2444.

5.5 Monitoramentos: Testes de laboratório

Monitore os níveis de atividade do Fator VIII do plasma realizando um teste validado (por exemplo, um teste de coagulação em estágio único) para confirmar que os níveis adequados de Fator VIII foram alcançados e mantidos.

Monitore o desenvolvimento de inibidores do Fator VIII. Realize um teste de inibidor de Bethesda se os níveis plasmáticos do Fator VIII não forem atingidos, ou se o sangramento não for controlado com a dose esperada de KOATE-DVI. Utilize unidades Bethesda (UB) para comunicar os níveis de inibidores.

Faça monitoramento para verificar se ocorre hemólise intravascular e valores decrescentes de hematócrito em pacientes com grupos sanguíneos A, B ou AB que estejam recebendo doses altas ou frequentes de KOATE-DVI.

5.6 Uso em populações específicas

Gravidez

Resumo de riscos

Não há dados com o uso de KOATE-DVI em mulheres grávidas para informar sobre o risco associado ao medicamento. Estudos de reprodução animal não foram realizados usando KOATE-DVI. Não se sabe se o KOATE-DVI pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida ou pode afetar a capacidade de reprodução.

Lactantes

Resumo de riscos

Não há informações sobre a presença de KOATE-DVI no leite humano, os efeitos sobre o bebê amamentado ou os efeitos sobre a produção de leite. Os benefícios para o desenvolvimento e a saúde da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de KOATE-DVI da mãe e quaisquer efeitos adversos potenciais de KOATE-DVI ou da condição materna subjacente sobre o bebê amamentado.

Uso Geriátrico

Os estudos clínicos de KOATE-DVI não incluíram nenhum indivíduo com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se eles respondem de forma diferente da forma com que respondem indivíduos mais jovens. Individualize a seleção de dose para pacientes geriátricos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram descritas interações medicamentos. O KOATE-DVI deve ser administrado sozinho sem misturar com nenhum outro agente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazene o KOATE-DVI em sua embalagem original para protegê-lo da luz.

Não o utilize após a data de validade.

Utilize imediatamente o KOATE-DVI reconstituído ou dentro de 3 horas após a reconstituição.

Não utilizar após a data de validade impressa na embalagem e na etiqueta.

Armazenar em geladeira (2 a 8°C). Não congelar.

Descartar o conteúdo não utilizado devido ao risco de contaminação bacteriana.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

colors: **Black**

K/P Corporation Job No. 129204 / 130386 / 131666
Client: Grifols Therapeutics LLC Cat. No. 3066128
Fonts: Nimbus Sans Condensed Edits: reb
Date: 12/7/2023, 12/11, 12/13, 1/16/2024, 1/24, 1/25, 1/29, 2/12
ID: 1,4,8 Size: 7" x 16" (Spec 9028538) Proof **8**

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Não contém látex. Componentes da embalagem não contêm látex de borracha natural adicionada.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Somente para uso intravenoso após a reconstituição.

8.1 Dose

A dose e a duração do tratamento dependem da gravidade da deficiência de Fator VIII, localização e extensão do sangramento e condição clínica do paciente.

Cada frasco de KOATE-DVI é rotulado com a potência real do Fator VIII em unidades internacionais (UI). O cálculo da dose necessária de Fator VIII baseia-se no dado empírico de que uma UI de Fator VIII por kg de peso corporal eleva a atividade plasmática do Fator VIII em aproximadamente 2% da atividade normal ou 2 UI/dL.

A dose requerida pode ser determinada pela seguinte fórmula:

$$\textbf{Dose (UI)} = \textbf{Peso corporal (kg)} \times \frac{\textbf{Elevação desejada de Fator VIII (\% normal ou UI/dL)}}{} \times 0{,}5$$

Estimar o aumento esperado de pico in vivo no nível de Fator VIII, expresso como UI/dL (ou % normal), pela seguinte fórmula:

$$\textbf{Estimativa de aumento de VIII (\% normal ou UI/dL)} = [\textbf{Dose total (UI)/Peso corporal (kg)}] \times 2$$

Há variação entre os pacientes quanto à farmacocinética (por exemplo, meia-vida, in vivo) e respostas clínicas. Baseie a dose e a frequência na resposta clínica individual.

Controle e prevenção de episódios de sangramento

Orientações referentes à administração de KOATE-DVI para controle e prevenção de episódios de sangramento estão disponíveis na tabela 1. Deve-se considerar a manutenção de uma atividade de Fator VIII na faixa do objetivo ou acima dela.

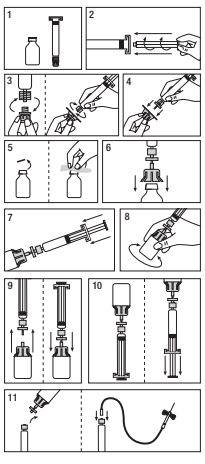
Tabela 1: Orientações de dosagem para pacientes com hemofilia A

Tipo de sangramento	nível Fator VIII: C obrigatório (% de normal)	Dosagens (UI/kg)	Frequência de dosagens (horas)	Duração da terapia (dias)
Leve Grandes hematomas Cortes ou arranhões significativos Hemorragia articular não complicada	30	15	12 (duas vezes ao dia)	Até que a hemorragia pare e a cura tenha sido alcançada (1 a 2 dias).
Moderado Sangramentos no nariz, boca e gengiva Extrações dentárias Hematúria	50	25	12 (duas vezes ao dia)	Até que a cura tenha sido alcançada (2 a 7 dias, em média).
Grave Hemorragia articular Hemorragia muscular Trauma grave Hematúria Sangramento intracraniano e intraperitoneal	80-100	Inicial: 40-50 Manutenção: 25	12 (duas vezes ao dia)	Por pelo menos de 3 a 5 dias Até que se alcance a cura por até 10 dias. A hemorragia intracraniana pode requerer tratamento profilático por até 6 meses.
Cirurgia	Antes da cirurgia: 80-100 Após a cirurgia: 60-100	40-50 30-50	Uma vez 12 (duas vezes ao dia)	Antes da cirurgia Nos próximos 7 a 10 dias, ou até que se alcance a cura.

8.2 Preparo e Reconstituição

Use a técnica asséptica (limpa e desinfetada) e uma superfície de trabalho plana durante o procedimento de reconstituição.

Remova a faixa retrátil do frasco de KOATE-DVI. Não use o KOATE-DVI se a faixa retrátil estiver ausente ou apresentar sinais de adulteração, e notifique imediatamente a Grifols Brasil Ltda.



Preparação da Solução:

1. Deixe o frasco e a seringa atingirem a temperatura ambiente (25°C).
2. Encaixe o êmbolo da seringa de plástico contendo solvente.
3. Remova o filtro de sua embalagem. Retire a tampa cinzenta entre a ponta da seringa e, em seguida, encaixe a seringa no filtro.
4. Remova o adaptador de frasco da embalagem. Encaixe o adaptador de frasco na seringa montada no filtro.
5. Retire o plástico da tampa flip-top do frasco concentrado e limpe a borracha exposta com o anti-séptico fornecido.
6. Coloque o conjunto seringa/filtro/adaptador sobre a parte superior do frasco concentrado e furar a tampa com a agulha do adaptador.
7. Transfira toda a água para injetáveis para o frasco de concentrado, pressionando o êmbolo da seringa.
8. Agite vigorosamente por 10-15 segundos, depois gire continuamente até dissolver completamente. Evite a formação excessiva de espuma.
9. Cuidadosamente separe o conjunto seringa/filtro e frasco para liberar o vácuo.
10. Inverta o frasco para concentrar e elaborar a solução através do filtro dentro da seringa. Não usar se forem observadas partículas e descoloração.
11. Prepare o local da injeção, separe o filtro separado do adaptador de frasco da seringa. Injetar a solução por via intravenosa, utilizando a agulha borboleta fornecida ou uma agulha estéril.

Se a dose exigir mais de um frasco para injetáveis de KOATE-DVI, reconstitua cada frasco usando uma nova seringa pré-carregada, adaptador de frasco e filtro fornecidos.

IMPORTANTE: Ao usar a seringa de diluente com sistemas de infusão ou extensões de linha, verifique a compatibilidade do sistema. Em alguns casos, pode ser necessário um adaptador para garantir a administração adequada do produto.

8.3 Administração

Apenas para administração intravenosa

- Caso a dose requeira mais de um frasco de KOATE-DVI:
  - Reconstitua cada frasco com uma nova agulha de transferência.
  - Puxe toda a solução em uma única seringa.
- Antes da administração, inspecione visualmente a solução final em busca de partículas e descoloração, sempre que a solução e o recipiente o permitam. Não utilize a solução caso se observem material particulado ou descoloração.
- Conecte a seringa à extremidade do conector de um conjunto de infusão.
- Administre a medição por via intravenosa. A taxa de administração deve ser determinada pelo nível de conforto do paciente, não devendo ser mais alta do que 10 mL por minuto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentes (frequência ≥ 5 % dos indivíduos) observadas no estudo clínico foram nervosismo, dor de cabeça, dor abdominal, náuseas, parestesia e visão turva.

9.1 Experiência com estudos clínicos

Como os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variáveis, as taxas de reação adversas observadas não podem ser comparadas diretamente com as taxas de outros estudos clínicos e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Imunogenicidade

Os indivíduos foram monitorados para detecção de anticorpos neutralizantes (inibidores) do Fator VIII pelo teste de Bethesda segundo a referência e em 8, 17 e 26 semanas. Não se observou evidência de formação de inibidores no estudo clínico.

A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do teste. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um teste pode ser influenciada por vários fatores, inclusive pela metodologia do teste, manuseio de amostras, tempo de coleta de amostras, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, pode ser enganador comparar a incidência de anticorpos com KOATE-DVI no estudo descrito acima com a incidência de anticorpos em outros estudos ou outros produtos.

9.2 Experiência com pós-comercialização

Como o relatório de pós-comercialização de reações adversas é voluntário e elaborado a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável a frequência dessas reações ou estabelecer uma relação causal com a exposição do produto.

- Transtornos do sistema sanguíneo e linfático: Inibição do Fator VIII, anemia hemolítica.
- Distúrbios do sistema imunológico: Hipersensibilidade, inclusive a anafilaxia, erupção cutânea, prurido.
- Lesões, envenenamento e complicações processuais: Hemorragia pós-procedural.
- Distúrbios do sistema nervoso: Convulsão tônico-clônica generalizada

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

As consequências da superdosagem não são conhecidas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 709 2444, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

PARTE III – DIZERES LEGAIS

KOATE-DVI (fator VIII de coagulação)

Registro: 1.3641.0017.003-0 – 250 UI FVIII / 5 ml frasco de dose única
Registro: 1.3641.0017.002-2 – 500 UI FVIII / 5 ml frasco de dose única
Registro: 1.3641.0017.001-4 – 1000 UI FVIII / 10 ml de frasco de dose única

Responsável Técnico: Luiz C. de Almeida Neto – CRF/PR: 12968

Produzido por:
Grifols Therapeutics LLC
Research Triangle Park, NC
27709 USA

Importado e Registrado por:
Grifols Brasil, Ltda.
Rua Visconde de Nacar, n° 1160,
Centro, CEP: 80.410-201,
Curitiba, PR. Brasil,
11° andar, unidade 1102
CNPJ: 02513899/0001-71
SAC: 0800 709 2444

Uso restrito a estabelecimientos de saúde

Uso profissional

Venda sob prescrição

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em **22/03/2024**

3066128

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/06/2032	2419598211	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	250 UI, 500 UI e 1000 UI
22/03/2024		10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto Bula – RDC 60/12	22/03/2024	0358830241	12268 - Notificação da alteração de rotulagem - Adequação à RDC nº 768/2022		Harmonização de textos em conformidade com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 768 de 12 de dezembro de 2022.	VP/VPS	250 UI, 500 UI e 1000 UI