

**KOATE® - dvi 250 IU, 500 IU, 1000 IU  
ANTIHEMOPHILIC FACTOR (Human  
Double Viral Inactivation**

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

**Коейт® - ДВИ 250 IU, 500 IU, 1000 IU  
Антихемофилен фактор (Човешки)  
Двойно вирусно инактивиран**

**Солвентно/детергентно обработен и нагръван в крайна опаковка на 80° C**

**ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Листовка - Приложение 2

№ 0874 15.10.04

Към РЗ №: .....

Одобрено: .....

**Описание**

Антихемофилен фактор (човешки), Коейт-ДВИ е стерилен, стабилен, пречистен, лиофилизиран концентрат на човешки антихемофилен фактор (АНФ, factor VIII, АНГ), който е третиран с три-п-бутил фосфат (TNBP) и полисорбат 80, и нагръван в лиофилизирана форма в крайна опаковка на 80° C за 72 часа. Коейт-ДВИ е предназначен за лечение на класическата хемофилия (хемофилия А).

Коейт-ДВИ е пречистен от студово неразтворима фракция на сборна прясно-замразена плазма чрез модифицирани и усъвършенствани методи, описани за първи път от Hershgold, Pool и Pappenhagen. Коейт-ДВИ съдържа пречистен и концентриран фактор VIII. Фактор VIII е концентриран от плазма 300 - 1000 пъти. Част от фракционирането може да бъде извършено от друг лицензиран производител. Когато се разтвори според указанията, Коейт-ДВИ съдържа приблизително 50 - 150 пъти повече фактор VIII в сравнение със същия обем прясна плазма. Специфичната активност след добавяне на албумин (човешки) е в границите между 9 - 22 IU/mg протеин. Коейт-ДВИ трябва да се прилага само интравенозно.

Всеки флакон Коейт-ДВИ съдържа означеното количество активност на фактор VIII в международни единици (IU). Една международна единица 1 IU, определена спрямо стандарт на Световната здравна организация за коагулационен фактор VIII, е приблизително равна на количеството на АНФ в 1,0 ml прясна сборна човешка плазма. Крайният продукт, разтворен според указанията, съдържа не повече от 1500 µg/ml полиетиленгликол (PEG), не повече от 0,05 M глицин, не повече от 25 µg/ml полисорбат 80, не повече от 5 µg/g три-п-бутил фосфат (TNBP), не повече от 3 mM калций, не повече от 1 µg/ml алуминий, не повече от 0,06 M хистидин и не повече от 10 mg/ml албумин (човешки).

**Клинична фармакология**

Хемофилия А е вродено нарушение на кръвосъсирването, което се характеризира с дефицит на коагулационна активност на специфичния плазмен протеин фактор VIII. При засегнатите лица кръвоизливи могат да се появят спонтанно или след леки травми. Хирургични интервенции при тези лица са невъзможни без предварителна корекция на коагулационното нарушение. Приложението на Коейт-ДВИ при тези пациенти осигурява повишаване на плазмените нива на фактор VIII и може временно да коригира коагулационния дефицит.

След инфузия на Антихемофилен фактор (човешки), обикновено незабавно се повишава нивото на коагулационния фактор, последвано първоначално от бързо спадане, а след това от по-бавно понижаване на активността. Ранната, бърза фаза, отразява времето за извършване с извънсъдовото пространство, втората или по-бавна фаза от кривата вероятно е в резултат от разграждането и отразява реалния биологичен полуживот на влиятелния Антихемофилен фактор (човешки).

Отстраняването и инактивирането на модели обвити и необвити вируси по време на производствения процес на Коейт-ДВИ е валидирано в лабораторни условия в Talecris Biotherapeutics, Inc. Извършените проучвания с модели обвити вируси показват, че най-голяма редукция е постигната с третиране с TNBP/polysorbate 80 и нагряване суха топлина на 80° C. Поради тази причина VSV (Vesicular Stomatitis Virus, моделен вирус за РНК обвитите вируси) и HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Type 1) са проучвани само в тези два етапа на производствения процес. Ефективността на сухата топлинна обработка при 80° C е проучвана, като са използвани всички тези вируси, включително BVDV (Bovine Viral Diarrheal Virus, моделен вирус за хепатит С вирус) и Reo 3 (Reovirus Type 3, модел за вирусите, резистентни към физични и химични агенти, като хепатит А вирус) и е изследвано влиянието на съдържанието на влага върху инактивирането на HAV (хепатит А вирус), PPV (Porcine Parvovirus, моделен вирус за парвовирус В19) и PRV (Pseudorabies Virus, моделен вирус за големите обвити ДНК вируси).

Таблица 1. Резюме на резултатите от проучванията върху вирусното инактивиране in vitro в log<sub>10</sub>

	Обвити моделни вируси			Необвити моделни вируси			
	HIV-1	BVDV	PRV	VSV	Reo	HAV	PPV
Модел за	HIV-1/2	HCV	големи обвити ДНК вируси	RNA обвити вируси	HAV и вируси резистентни към физични и химични агенти	HAV	B19
Общ редуционен фактор	≥9,4	≥10,3	≥9,3	≥10,9	9,4	≥4,5	3,7

Подобни проучвания доказват, че нагряването на 80° C за 72 часа инактивира in vitro нелипидни обвити вируси като хепатит А и кучешкия парвовирус, както и липидните обвити вируси като хепатит С.

Коейт-ДВИ е пречистен с гел хроматографски процес, който има двойно предназначение - намалява количеството на TNBP и полисорбат 80 и повишава чистотата на фактор VIII.

Извършено е двуетапно клинично проучване с Коейт-ДВИ на лица с хемофилия А, които предварително са лекувани с други плазмени концентрати на АНФ. В първия етап на фармакокинетичното проучване на 19 пациенти, статистическите сравнения показват, че Коейт-ДВИ е биоеквивалентен с необработения с топлина Коейт-ХП. Десет минути след инфузия, повишаването in vivo на Коейт-ДВИ е 1,90% IU/kg (Коейт-ХП е 1,82% IU/kg). Елиминационният полуживот на Коейт-ДВИ е 16,12 часа (Коейт-ХП е 16,13 часа). Във II-рия етап на проучването, участниците са лекувани с Коейт-ДВИ шест месеца в домашни условия, средно 54 дни (граница 24-93). Няма данни за образуване на инхибитор нито в клиничното проучване, нито в предклиничните проучвания.

**Показания и употреба**

Коейт-ДВИ е показан за лечение на класическа хемофилия (хемофилия А), при която има доказан дефицит на плазмен коагулационен фактор-фактор VIII. Коейт-ДВИ временно

замества липсващия коагулационен фактор, като по този начин осигурява контрол и предпазване от кръвоизливи при извършване на спешни или планови хирургични операции на лица с хемофилия.

Коейт-ДВИ съдържа естествен фактор на фон Вилебранд, който е пречистен по време на производствения процес.

Не е проучвана ефикасността на Коейт-ДВИ за лечение на болестта на фон Вилебранд и следователно няма показания за такава употреба.

**Противопоказания**

Не са известни.

**Предупреждения**

Коейт-ДВИ е произведен от човешка плазма. Продуктите, получени от човешка плазма могат да съдържат инфекциозни причинители, като вирусите, които могат да причинят заболявания. Рискът тези продукти да пренесат инфекциозен причинител е намален чрез скрининг на дарителите на плазма, за предшествващ контакт с определени вируси, чрез изследване за наличие на определени вирусни инфекции и чрез инактивиране на определени вируси. Независимо от тези мерки, продуктът потенциално може да пренесе инфекциозни агенти, напр. вируси и теоретично - причинителят на болестта на Кройцфелд-Якоб. Съществува възможност тези продукти да съдържат неизвестни инфекциозни агенти. Всички инфекции, възможно пренесени, по преденка на лекар с този продукт, трябва да бъдат съобщавани от него или други здравни работници на Talecris Biotherapeutics Inc. Лекарят трябва да обсъди рисковете и ползите от това лекарство с пациента, преди да го му го предпише или приложи.

Лица, на които е прелята кръв или плазмени продукти, могат да развият белези и/или симптоми на някои вирусни инфекции, специално хепатит С. Обръща се внимание, че имунизацията срещу хепатит В е важна за пациентите с хемофилия и се препоръчва да се извърши при раждането или настъпването на диагнозата. Имунизация срещу хепатит А също се препоръчва при пациенти с хемофилия, които са отрицателни за антигела срещу хепатит А (серонегативни).

**Предпазни мерки**

**Основни**

1. Коейт-ДВИ е предназначен за лечение на кръвоизливи, вследствие на дефицит на фактор VIII. Този дефицит трябва да бъде доказан, преди да се прилага Коейт-ДВИ.

2. Да се прилага до три часа след разтваряне. Да не се съхранява в хладилник след разтваряне.

3. Да се прилага само венно.

4. Да се използва филтърната игла преди приложението на продукта.

5. Коейт-ДВИ съдържа определени количества кръвни групи изоаглютинини, които не са клинично значими, когато се използва за повлияване на малки кръвоизливи. Когато се прилага в големи или чести дози, при пациенти от кръвни групи А, В и АВ, те трябва да бъдат наблюдавани, чрез измерване на хематокрита, за белези на прогресираща анемия, както и чрез директния тест на Кумбс.

6. Приложението на продукта и работата с инфузионната система трябва да бъде внимателно. Убождането с игли, замърсени с кръв може да предаде инфекциозни вируси, включително HIV (AIDS) и хепатит. При нараняване е необходима незабавна лекарска помощ.

Иглите се поставят в опаковката след еднократната им употреба. Използваните материали се унищожават, включително и разтвореният Коейт-ДВИ в съответствие с указанията за работа с инфекциозен материал.

**Бременност категория С**

Не са провеждани проучвания върху репродукцията при животни с Коейт-ДВИ. Също така не е известно дали коейт-ДВИ може да причини увреждане на зародиша, когато се прилага на бременни жени и дали може да засегне репродукцията. Коейт-ДВИ трябва да се прилага при бременни жени само ако е строго показан.

**Приложение при деца**

Не е проучвано приложението на Коейт-ДВИ при деца. Коейт-ХП - солвентно/детергентно третиран антихемофилен фактор, е прилаган широко в педиатричната практика.

Спонтанно съобщаваните нежелани реакции при педиатрично приложение са същите, както нежеланите реакции при възрастни.

**Информация за пациента**

На настоящия етап някои вируси като парвовирус В19/хепатит А/се отстраняват или инактивират много трудно. Парвовирус В19 най-често сериозно засяга бременните жени или пациентите с уредена имунна система.

Симптомите на инфекция с парвовирус В19 включват повишаване на температурата, сънливост, студени тръпки и хрема, последвани след две седмици от обрив и болка в ставите. Симптомите за хепатит А могат да включват липса на апетит в продължение на няколко дни до седмици, отпадналост, субфебрилна температура, последвано от гадене, повръщане и болка в корема. Тъмната урина и пожълтяването също са често срещани симптоми. Пациентите трябва да се консултират с лекар, ако тези симптоми се появят.

**Нежелани реакции**

След приложение на препарати, с антихемофилен фактор могат да се наблюдават алергичен тип реакции.

Десет нежелани реакции, свързани със 7 инфузии са наблюдавани по време на клинично проучване на Коейт-ДВИ, включващо общо 1053 инфузии - от тях 0,7% инфузии с нежелани реакции. Всички реакции са леки и включват сърбеж по ръцете, ушите и лицето, замъглено виждане, главоболие, гадене, болки в стомаха и нервност.

**Дозировка и приложение**

Всеки флакон Коейт-ДВИ съдържа АНФ, в количество международни единици, означено върху етикета. Готовият продукт трябва да се приложи венно, чрез директно инжектиране със спринцовка или капкова инфузия. Продуктът трябва да бъде приложен до три часа след разтварянето.

**Общ подход при лечение и оценка на ефикасността на лечението**  
 Дозировките, предложени по-долу, са представени като основна препоръка. Трябва да се подчертае, че дозировката на Коайт-ДВИ, необходима за осигуряване на хемостаза трябва да бъде съобразена с отделния индивид, нуждите на пациента, тежестта на дефицита, големината на кръвоизлива, наличието на инхибитори и желаното ниво на фактор VIII. Често е много важно лечението да се съпровожда с определяне нивото на фактор VIII.

Клиничният ефект на Коайт-ДВИ е най-важния елемент при оценка ефективността на лечението. Може да е необходимо приложение на по-голямо количество Коайт-ДВИ, отколкото е изчислено, за получаване на задоволителни клинични резултати. Ако изчислената доза не води до очакваното ниво на фактор VIII, или ако кръвоизливът не се овладява след приложение на изчислената доза, трябва да се подозира наличие на циркуиращ инхибитор. Неговото наличие трябва да бъде потвърдено, чрез подходящи лабораторни изследвания и да се определят количествено нивата на инхибитора.

При наличие на инхибитор, необходимата доза на АНФ варира значително и дозировката може да бъде определена само чрез клиничния отговор. Някои пациенти с нисък титър на инхибитора (10 Bethesda units), могат успешно да се лекуват с фактор VIII без резултатно аниместично повишаване на титъра на инхибитора. Нивата на фактор VIII и клиничният отговор към лечението трябва да бъдат оценени за осигуряване на адекватен отговор. Използването на алтернативни продукти за лечение, като концентрати на фактор IX, Антихемофилен фактор (сински) или Анти-инхибиторен коагуляционен комплекс, са необходими при пациенти с висок титър инхибитори. Имунен толеранс, чрез лечение с повторни, често прилагани дози на фактор VIII според предварителна схема могат да доведат до унищожаване на инхибитора на фактор VIII. Най-успешните схеми на лечение използват високи дози фактор VIII, прилагани най-малко един път дневно, но не е приета еднократна доза като най-ефективно лечение. Препоръчва се консултация със специалист по хемофилия, с опит в постигането на имунен толеранс.

**Изчисляване на дозата:**

Повишаването нивото на фактор VIII в % *in vivo* може да се получи, като дозата на АНФ /килограм телесно тегло (IU/kg) се умножи по 2%. Този метод на изчисление се основава на клиничните данни, установени от Abildgaard и сътр. и се представя със следните примери:

$$\text{Очаквано повишаване на фактор VIII \%} = \frac{\text{Приложен единичен } x2\%(\text{IU/kg})}{\text{телесно тегло(kg)}}$$

Пример за пациент 70 kg =  $\frac{1400\text{IU} \times 2\%/\text{IU/kg}}{70 \text{ kg}} = 40\%$

иля

$$\text{Необходима доза (IU)} = \frac{\text{телесно тегло (kg)} \times \text{желано повишаване FVIII\%}}{2\%/\text{IU/kg}}$$

Пример за дете 15 kg: =  $\frac{15 \text{ kg} \times 100\%}{2\%/\text{IU/kg}} = 750 \text{ IU}$

Дозировката, необходима за постигане на хемостаза, зависи от вида и тежестта на кръвоизлива, според следните основни препоръки:

**Лек кръвоизлив**

Лек повърхностен или начален кръвоизлив може да се повлияе от еднократна доза 10 IU/kg, водеща до повишаване на нивото на фактор VIII *in vivo* с приблизително 20%. Лечението не трябва да се повтаря, освен ако няма данни за продължаващ кръвоизлив.

**Умерен кръвоизлив**

При по-сериозни кръвоизливи (напр. хемартроза, известна травма) нивото на фактор VIII трябва да бъде повишено до 30% - 50% чрез приложение на приблизително 15 - 25 IU/kg. Ако е необходимо по-нататъшно лечение се прилагат повторно дози от 10 - 15 IU/kg на всеки 8-12 часа.

**Тежък кръвоизлив**

При пациенти с животозастрашаващи кръвоизливи или възможен кръвоизлив, засягащ жизненоважни органи (напр. централна нервна система, ретрофрингеално и ретроперитонеално пространство, обвивката на м. илиопоас) нивото на фактор VIII трябва да бъде повишено до 80% - 100% от нормата за постигане на хемостаза. При повечето пациенти това може да бъде постигнато с начална доза 40 - 50 IU/kg Антихемофилен фактор (човешки) - Коайт-ДВИ и поддържаща доза 20 - 25 IU/kg на всеки 8 - 12 часа. При големи хирургични интервенции, нивата на фактор VIII трябва да бъдат проверявани по време на цялата операция, за да се осигури адекватно заместващо лечение.

**Хирургия**

При големи хирургични операции нивото на фактор VIII трябва да бъде повишено до 100% чрез предоперативно прилагане на доза от 50 IU/kg. Нивото на фактор VIII трябва да бъде проверено, за да се потвърди постигането на очакваното ниво, преди пациента да отиде в хирургично отделение. За да се поддържа хемостаза нивата, могат да бъдат необходими повторни инфузии на всеки 6 до 12 часа, в продължение на 10 до 14 дни до пълно оздравяване. Интензивният на необходимото заместващо лечение с фактор VIII зависи от вида на хирургичната операция и използвания постоперативен режим. При малки хирургични операции и по-малко интензивни схеми на лечение могат да осигурят адекватна хемостаза.

**Профилактика**

Концентратите на фактор VIII могат да се прилагат по определена схема за профилактика на кръвоизлив според Nilsson и съавт.

Неточно поставена диагноза, неподходяща дозировка, начинът на приложение и биологичните различия между отделните пациенти, могат да намалят ефикасността на този продукт, или да доведат до болестно състояние след неговата употреба. Важно е лекарственият продукт да се съхранява правилно, указанията за употреба да се спазват внимателно, рискът от предаване на вируси да бъде внимателно преценен, преди да се изпише лекарството. Нивата на фактор VIII трябва да бъдат определени в началото на лечението или при неадекватен клиничен отговор.

**Начин на приложение**

**Вакуумен трансфер:**

**Забележка:** Трябва внимателно да се приложи асептична техника. Всички игли и запушалки на флаконите, които ще са в контакт с продукта за интравенозно приложение, не трябва да имат контакт с нестерилна повърхност. Всички контаминирани игли трябва да се унищожат, чрез поставяне в защитната им опаковка. След това да се използва нова игла.

1. Затоплете затворените флакони разтворител и концентрат до стайна температура - не по-висока от 25°C (77°F).

2. Отстранете защитната лента от флакона. Ако защитната лента липсва или е повредена, не използвайте продукта и веднага уведомете Talecris Biotherapeutics, Inc.

3. Внимателно отстранете защитните капачки (фиг. А) от всеки флакон. Почистете запушалките от сив каучук с тампон, напоен в алкохол. Трябва да изчакате повърхността да изсъхне, преди да продължите. След почистването нищо не трябва да докосва каучуковата запушалка.

4. Внимателно отстранете защитната обвивка от късия край на трансферната игла. Въведете иглата в центъра на запушалката на флакона с разтворител. (фиг. В).

5. Внимателно хванете защитната капачка от другия край на трансферната игла и завъртете, за да я свалите.

6. Обърнете флакона с разтворител и пълнете прикрепената игла във флакона с концентрат под ъгъл от 45 °С (фиг. С). Струята на разтворителя трябва да бъде насочена към стената на флакона с концентрат, за да се намали образуването на пяна. Вакуумът ще изтегли разтворителя във флакона с концентрат.\*\*

7. Извадете флакона с разтворител и трансферната игла (фиг. D).

8. Веднага след добавяне на разтворителя енергично разклатете за 10 - 15 секунди (фиг. Е1) и след това внимателно завъртете, до пълно разтваряне на концентрата (фиг. Е2). Избягвайте силното разпенване на продукта. Преди приложение внимателно прегледайте флакона за наличие на частици или промени в цвета.

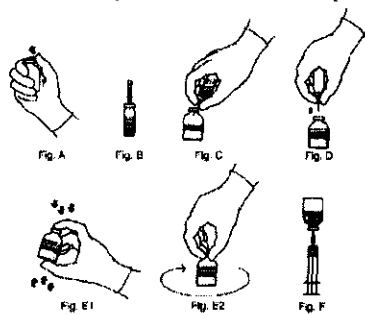
9. Почистете повърхността на флакона с разтворен Коаце-DVI с тампон, напоен в алкохол. Трябва да изчакате повърхността да изсъхне, преди да продължите.

10. Прикрепете филтърната игла (от опаковката) към стерилна спринцовка. Изтеглете разтвор Коаце-DVI през филтърната игла (фигура F).

11. Отделете филтърната игла от спринцовката и я сменете с подходяща игла за инжектиране или венозен катетър. Филтърната игла се поставя в контейнер за отпадъци.

12. Ако някои пациенти се нуждаят от по-висок от един флакон Коаце-DVI, съдържанието на няколко флакона може да се изтегли в същата спринцовка чрез предоставените филтърни игли.

\*\* Ако няма вакуум във флакона с концентрат, да се използва стерилна спринцовка и игла, за да се изтегли стерилната вода за инжекции от флакона с разтворител и да се инжектира във флакона с концентрат по посока на стената на флакона.



**Скорост на приложение**

Скоростта на приложение трябва да бъде съобразена с отговора на отделния пациент. Обикновено цялата доза се прилага от 5 до 10 минути и се понася добре.

Парентералните лекарства трябва да се преглеждат внимателно за наличие на частици и промени в цвета преди приложение, когато разтворът и опаковката позволяват.

**Опаковки**

Коайт-ДВИ се предлага в следните монодозови флакони с обща активност на фактор VIII, отбелязана върху етикета на всяка опаковката. В набора са включени подходящ обем стерилна вода за инжекции (USP), стерилна трансферна игла и стерилна система за приложение.

Каталожен номер	Приблизителна активност на фактор VIII	Разредител
13533-0665-20	250 IU	5 ml
13533-0665-30	500 IU	5 ml
13533-0665-50	1000 IU	10 ml

**Условия за съхранение**

Коайт-ДВИ трябва да се съхранява в хладилник (2-8° С или 36-48° F). При домашно лечение лиофилизираният прах може да се съхранява на стайна температура (до 25° С или 77° F) за период до 6 месеца в означения срок на годност, без загуба на активност на фактор VIII. Да не се замразява, поради опасност от счуване флакона с разтворител.

**Внимание**

Отпуска се само по лекарско предписание.

**Ограничения на гаранциите за качество**

Известен брой фактори извън нашия контрол могат да намалят ефикасността на този продукт или дори резултатите върху болестта след неговата употреба. Това включва неправилно съхранение и манипулиране с препаратите, след като напусне производителя, неправилно поставена диагноза, дозировка или начин на приложение, както и биологичните различия на индивидуалния пациент. Важно е продуктът да се съхранява правилно и внимателно да се спазват указанията при приложение и да се прецени рискът от предаване на вируси преди да се предпише.

**Разрешение за употреба:**

Коайт-ДВИ 250 IU-96001134,  
 Коайт-ДВИ 500 IU-96001135,  
 Коайт-ДВИ 1000 IU-96001135

Име и адрес на производителя:  
 Talecris Biotherapeutics Inc.,  
 Research Triangle Park, NC 27709, USA

Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:  
 Химимпорт фарма АД,  
 София, ул. Княз Ал. Батенберг №1, България

Дата на последната редакция на текста:  
 Септември 2007 г.