

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>0876</u> / <u>15.10.04</u>
Одобрено: .....

### 1. Име на лекарственото средство

КОЕЙТ® - ДВИ

АНТИХЕМОФИЛЕН ФАКТОР (Човешки)

КОАТЕ® - DVI

ANTIHEMOPHILIC FACTOR (Human)

### 2. Количествен и качествен състав

#### 2.1 Активна съставка

Antihaemophilic Factor (Human), (AHF, factor VIII, AHG)

#### 2.2 Количествен състав

Koate-DVI е пречистен от студово неразтворима фракция на сборна прясно-замразена плазма чрез модифициране и пречистване на методи, описани за пръв път от Hershgold, Pool, Parrenhagen.<sup>1</sup> Koate-DVI съдържа пречистен и концентриран фактор VIII. Фактор VIII е 300 – 1000 пъти концентриран от плазма. Друг лицензиран производител може да извършва част от фракционирането. Когато се разтвори според указаниято, Koate-DVI съдържа приблизително 50 – 150 пъти повече фактор VIII в сравнение с равен обем прясна плазма. Специфичната активност след добавяне на албумин (човешки) е в границите на 9 – 22 IU/mg протеин.

Koate-DVI се предлага в следните три форми на приблизителна активност на фактор VIII: 250 IU, 500 IU и 1000 IU. Всеки флакон Koate-DVI съдържа означеното количество активност на антихемофилен фактор в международни единици (IU). Една международна единица 1 IU, определена спрямо стандарт на Световната здравна организация за човешки коагулационния фактор VIII е приблизително равна на количеството на AHF в 1,0 ml прясна сборна човешка плазма. Крайният продукт, когато е разтворен според указанията съдържа не повече от 1500 mg/ml polyethylene glycol (PEG), не повече от 0.05 M glycine, не повече от 25 µg/ml polysorbate 80, не повече от 5 µg/g tri-n-butyl phosphate (TNBP), не повече от 3 mM calcium, не повече от 1µg/ml aluminium, не повече от 0.06 M histidine и не повече от 10 mg/ml Albumin (Human).

### 3. Лекарствена форма

Антихемофилен фактор (човешки), Koate-DVI е стерилен, стабилен, пречистен, лиофилизиран концентрат на човешкия антихемофилен фактор.

**Koate-DVI трябва да се прилага само интравенозно.**

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

Koate-DVI е показан за лечение на класическа хемофилия (хемофилия А), при която има доказан дефицит на активност на плазмения коагулационен фактор - фактор VIII. Koate-DVI осигурява временно заместване на липсващия коагулационен фактор, за да контролира или предпазва от кръвоизливи или да се извършат спешни операции или планови хирургични операции при лица с хемофилия.

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

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### 4.2.1 Дозировка

Всеки флакон Koate-DVI съдържа Антихемофилен фактор (човешки) в международни единици за флакон, означени върху етикета. Готовият продукт трябва да се приложи венозно чрез директно инжектиране със спринцовка или капкова инфузия. Продуктът трябва да бъде приложен до 3 часа след разтварянето.

Дозировката, предложена по-долу, представлява основна препоръка. Трябва да се подчертае, че дозировката на Koate-DVI, необходима за осигуряване на хемостаза трябва да бъде съобразена с отделния индивид, с 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 провежда с определяне нивото на фактор VIII.

Клиничният ефект на Koate-DVI е най-важният елемент при оценка ефективността на лечението. Може да е необходимо да се приложи по-голямо количество Koate-DVI, отколкото е изчислено, за да се получат задоволителни клинични резултати. Ако изчислената доза не води до очакваните нива на фактор VIII или ако кръвоизливът не се овладява след приложение на изчислената доза, трябва да се подозира наличие на циркулиращ инхибитор. Неговото наличие трябва да бъде доказано и да бъдат определени количествено нивата на инхибитора чрез подходящи лабораторни изследвания.

При наличие на инхибитор необходимата доза на АНФ варира значително и дозировката може да се определи само от клиничния отговор. Някои пациенти с нисък титър на инхибитора (10 Bethesda units) могат успешно да се лекуват с фактор VIII без в резултат на това да се получи анамнестично повишаване на титъра на инхибитора.<sup>2</sup> Нивата на фактор VIII и клиничният отговор към лечението трябва да бъдат оценени, за да се осигури адекватен отговор. Използването на алтернативни продукти за лечение, като Фактор IX-комплекс концентрат, антихемофилен фактор (свински) или анти-инхибиторен коагулационен комплекс са необходими при пациенти с висок титър инхибитори. Лечение за получаване на имунен толеранс чрез повторни, често прилагани дози на фактор VIII, според предварително определена схема, могат да доведат до премахване на инхибитора на фактор VIII.<sup>3, 4</sup> Най-успешните дозировки използват високи дози фактор VIII, прилагани най-малко един път дневно, но еднократната доза не е приета като най-ефективна. Препоръчва се консултация с експерт хематолог по въпросите на хемофилията, с опит при постигане на имунен толеранс.

#### 4.2.1.1 Изчисляване на дозата:

Повишаването нивото на фактор VIII в % *in vivo* може да се получи като дозата на АНФ (Н)/килограм телесно тегло (IU/kg) се умножава по 2%. Този метод на изчисление се основава на клиничните данни, установени от Abildgaard и сътр.<sup>5</sup> и се представя в следните примери:

Очаквано повишаване на фактор VIII =  $\frac{\text{Приложени IU} \times 2\%(\text{IU/kg})}{\text{телесно тегло (kg)}}$   
(в % от нормата)

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

**или**

Необходимата дозировка (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 и е необходимо да се спазват следните основни препоръки:

#### **Лек кръвоизлив**

Лек повърхностен или начален кръвоизлив може да се повлияе от единична доза 10 IU/kg <sup>6</sup>, която ин виво повишава нивото на фактор VIII приблизително 20%. Лечението не трябва да се повтаря, освен няма данни за продължаващ кръвоизлив.

#### **Умерен кръвоизлив**

При по-сериозни кръвоизливи (напр. дефинитивна 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 повторете дози от 10 - 15 IU/kg на всеки 8 - 12 часа. <sup>7</sup>

#### **Тежък кръвоизлив**

При пациенти с живото-застрашаващи кръвоизливи или възможен кръвоизлив, засягащ жизненоважни структури (напр. централна нервна система, ретрофарингеално или ретроперитонеално пространство, обвивката на мускулус илиопсоас) нивото на фактор VIII трябва да бъде повишено до 80% - 100% от нормата за постигане на хемостаза. Това може да бъде постигнато при повечето пациенти с начална доза 40- 50 IU/kg AHF [Антихемофилен фактор (човешки) Koate -DVI] и поддържаща доза 20 - 25 IU/kg на всеки 8 - 12 часа. <sup>8, 9</sup> 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 прилагане преоперативно на доза от 50 IU/kg. Нивото на фактор VIII трябва да бъде проверено, за да се потвърди постигането на очакваното ниво преди на пациента да бъде извършена хирургична операция. За да се поддържат хемостазните нива в началото могат да бъдат необходими повторни инфузии на

всеки 6 до 12 часа и общо от 10 до 14 дни до пълно оздравяване. Интензитетът на необходимото заместващо лечение с фактор VIII зависи от вида на хирургическата операция и използвания постоперативен режим. При малки хирургически операции, по-малко интензивни схеми на лечение могат да осигурят адекватна хемостаза.<sup>8,9</sup>

### **Профилактика**

Концентратите на фактор VIII могат да се прилагат също по определена схема за профилактика на кръвоизлив според Nilsson и съавт.<sup>10</sup>

Неточно поставена диагноза, неподходяща дозировка, начин на приложение и биологичните различия между отделните пациенти могат да намалят ефикасността на този лекарствен продукт или да доведат до влошаване на състоянието след неговата употреба. Важно е този лекарствен продукт да се съхранява правилно, указанията за употреба да се спазват стриктно по време на приложението, рискът от предаване на вируси да бъде внимателно преценен преди да се изпише лекарството и нивата на фактор VIII да бъдат определени в началото на лечението или при неадекватен клиничен отговор.

#### **4.2.2 Начин на приложение**

Разтваря се според описанието в точка 6.6. Разтвореният продукт трябва да се приложи венозно с единична инжекция или с капкова инфузия.

#### **Скорост на приложение**

Скоростта на приложение трябва да бъде съобразена с отговора на отделния пациент, но приложението на цялата доза за 5 до 10 минути обикновено се понася добре.

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

### **4.3 Противопоказания**

Не са известни.

### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

#### **Предупреждения**

*Коате-DVI е произведен от човешка плазма. Продуктите, получени от човешка плазма могат да съдържат инфекциозни причинители като вируси, които могат да причинят заболяване. Рискът, тези продукти да пренесат инфекциозен причинител е намален чрез скрининг на дарителите на плазма за предшестваш контакт с определени вируси, чрез изследване за наличие на определени вирусни инфекции и чрез инактивиране и/или отделяне на определени вируси. Независимо от тези мерки, този продукт е произведен от човешка кръв и може да притежава риск от предаване на инфекциозни причинители, напр. вируси и теоритично причинителят на болестта на Creutzfeldt-Jakob (CJD). Съществува също възможност неизвестни причинители да присъстват в тези продукти. Всички инфекции, за които лекарят предполага, че е възможно да бъдат предадени с този продукт, трябва да бъдат съобщавани от лекаря или другите здравни работници на Talecris Biotherapeutics Inc. Лекарят трябва да обсъди с пациента рисковете и ползите от това лекарство, преди да го изпише или приложи на пациента.*

*Лица, които получават инфузии на 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 това да се направи при раждане или поставяне на диагнозата.<sup>11,12</sup>*

*Препоръчва се също имунизацията срещу хепатит А при пациенти с хемофилия, които са отрицателни за антитела срещу хепатит А.*

### **Предпазни мерки**

1. Koate-DVI е предназначен за лечение на кръвоизливи, вследствие на дефицит на фактор VIII. Този дефицит трябва да бъде доказан преди да се приложи Koate-DVI.
  2. Да се приложи до три часа след разтваряне. Да не са съхранява в хладилник след разтваряне.
  3. **Да се прилага само интравенозно.**
  4. Филтърната игла трябва да се използва преди приложение.
  5. Koate-DVI съдържа определени количества кръвно групови изоаглютинини, които не са клинично значими, когато се използва за лечение на малки кръвоизливи. Когато са необходими големи или често прилагащи се дози, пациентите от кръвни групи А, В и АВ трябва да бъдат мониторирани чрез измерване на хематокрита за белезите на прогресивна анемия, както и чрез директен тест на Кумбс.
  6. Приложението на продукта, работата с инфузионната система и игли трябва да бъде внимателно. Убождането с игли, контаминирани с кръв може да предаде инфекциозни вируси, включително HIV (AIDS) и хепатит. При нараняване е необходима незабавна лекарска помощ.
- Иглите се поставят в тяхната опаковка след еднократната им употреба. Използваните материали, включително и разтвореният Koate-DVI, се унищожават по подходящ начин, в съответствие с указанията за работа с инфекциозен материал.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие**

Не са известни.

### **4.6 Бременност и кърмене**

#### **Бременност категория С**

Проучвания върху репродукцията при животни не са провеждани с Koate-DVI. Също така не е известно дали Koate-DVI може да причини увреждане на зародиша, когато се прилага на бременни жени или може да засегне репродукционния капацитет. Koate-DVI може да бъде прилаган при бременни жени, само ако е строго показан.

### **Приложение при деца**

Не е проучвано приложението на Koate-DVI при деца. Koate-HP-солвентно/детергентно обработен антихемофилен фактор (човешки) се употребява изключително в педиатричната практика.

Спонтанно съобщените нежелани реакции при педиатрично приложение на Koate-DVI са същите, както нежеланите реакции при възрастни.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни, че Антихемофилият фактор (човешки) може да увреди способността да се шофира и работи с машини.

### **4.8 Нежелани реакции**

Могат да се появят реакции на свръхчувствителност от алергичен тип след приложение на препарати на антихемофилия фактор (човешки).<sup>13, 14</sup>

Десет нежелани реакции, свързани със 7 инфузии са наблюдавани по време на 1053 инфузии по време на клинично проучване на Koate-DVI, с честота 0.7% инфузии с нежелани реакции. Всичките реакции са леки и включват сърбеж по ръцете, ушите и лицето, увредено виждане, главоболие, гадене, болки в стомаха и нервност.<sup>15</sup>

**Когато се прилагат лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи възможността за инфекциозни заболявания вследствие предаване на инфекциозни причинители. Това се отнася и за патогени, с неизвестен за сега произход.**

**За да се намали риска от предаване на инфекциозни причинители, се извършва строг контрол върху подбора на дарители чрез подходящи мерки и в производствения процес са включени процедури за вирусно отстраняване и/или инактивиране.**

Някои вируси като парвовирус В19 или хепатит А се отстраняват или инактивират много трудно на настоящия етап. Парвовирус В19 най-често сериозно засяга бременните жени или пациентите с компрометирана имунна система.

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

#### **4.9 Предозиране**

Не са известни симптоми на предозиране с Антихемофилния фактор (човешки).

### **5. Фармакологични данни**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Хемофилия А е вродено нарушение на кръвосъсирването, което се характеризира с дефицит на коагулационна активност на специфичен плазмен протеин, кръвосъсирващ фактор VIII. В засегнатите лица кръвоизливите могат да се появят спонтанно или след леки травми. Хирургически интервенции при тези лица са невъзможни без предварителна корекция на нарушението в коагулацията. Приложението на Koate-DVI осигурява повишаване на плазмените нива на фактор VIII и може временно да коригира коагулационния дефицит при тези пациенти.

#### **5.2 Фармакокинетични свойства**

След инфузия на Антихемофилния фактор (човешки) обикновено незабавно се повишава нивото на коагулационния фактор, последвано от начално бързо спадане на активността и след това последващо по-бавно понижаване на активността.<sup>15-18</sup> Ранната бърза фаза отразява времето на изравняване на концентрацията с извънсъдовото пространство, а втората или по-бавна фаза вероятно е в резултат от разграждането и отразява реалния елиминационен полуживот на инфузирания Антихемофилен фактор (човешки).<sup>16</sup>

#### **5.3 Предклинични /клинични данни за безопасност**

##### **5.3.1. Данни за вирусна безопасност**

Отстраняването и инактивирането на въведените характерни и моделни обвити и необвити вируси по време на производствения процес за Koate-DVI са валидирани в лабораторни проучвания в Talecris Biotherapeutics Inc. Извършените проучвания с моделни обвити вируси показват, че най-голяма редукция е постигната с третиране с TNBP/polysorbate 80 и нагряване на 80°C. Koate-DVI се третира с три-п-бутил фосфат (TNBP) и полисорбат 80 и се нагрява в крайна опаковка при 80 °C за 72 часа. 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. Ефикасността на сухата топлинна обработка е проучвана, като са използвани всички тези вируси, включително BVDV (Bovine Viral Diarrheal Virus, моделен вирус за хепатит С вирус) и Reo (Reovirus Type 3, модел за вирусите, резистентни към физични и химични агенти като хепатит А вирус) и е проучвано влиянието на съдържанието на влага върху инактивирането на HAV (хепатит А вирус), PPV (Porcine Parvovirus, моделен вирус за парво вирус В19) и PRV (Pseudorabies Virus, моделен вирус за хепатит В вирус).

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

Подобни проучвания доказват, че нагряването на крайна опаковка при 80°C за 72 часа инактивира нелипидните обвитите вируси като хепатит А и кучешкия парво вирус *in vitro*, както и липидните обвити вируси като хепатит С.<sup>18,19,20</sup> Koate-DVI е пречистен с гел хроматографски процес, който има двойно предназначение: намалява количеството на TNBP и полисорбат 80, както и повишава чистотата на фактор VIII.

### 5.3.2 Данни за клинична безопасност

Извършено е двуетапно клинично проучване с Koate-DVI при лица с хемофилия А, които предварително са лекувани с други плазмени концентрати на АНФ. В стадий I, проучване на фармакокинетиката при 19 пациенти, статистическите сравнения показват, че Koate-DVI е биоеквивалентен с Koate-HP, който не е топлинно обработен. Десет минути след инфузия *in vivo* recovery на Koate-DVI е 1,90% IU/kg (Koate-HP е 1,82%). Времето на елиминационен полуживот на Koate-DVI е 16,12 часа (Koate-HP е 16,13 часа). Във II-рия стадий на проучването участниците са лекувани с Koate-DVI шест месеца на домашно лечение, средно 54 дни (граница 24 - 93). Няма данни за образуване на инхибитор нито в клиничното проучване, нито в предклиничното проучване.<sup>15</sup>

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

Polyethylene glycol (PEG), glycine, polysorbate 80, calcium, histidine и albumin (Human).

## 6.2 Несъвместимости

Антихемофилният фактор (човешки) не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

## 6.3 Срок на годност

24 месеца при съхранение от 2° до 8°C.

## 6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Koate-DVI трябва да се съхранява в хладилник (2°-8°C, 36 - 46°F). При домашно лечение лиофилизираният прах може да се съхранява на стайна температура (до +25°C, 77°F) без загуба на активност на фактор VIII за период от 6 месеца в означения срок на годност. Да не се замразява, поради опасност от счупване на флакона с разреждателя.

## 6.5 Данни за опаковката

Koate-DVI се предлага в следните монодозови флакони, с активност на фактор VIII, отбелязана върху етикета на 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	Разреждател
0026-0665-20	250 IU	5 ml
0026-0665-30	500 IU	5 ml
0026-0665-50	1000 IU	10 ml

## 6.6 Указания при приложение

Готовият разтвор Антихемофилен фактор (човешки) трябва да се прилага венозно с инжекция със спринцовка или чрез инфузионна система.

### *Вакуумен трансфер:*

Бележка: Трябва да се спазват строго правилата на асептичната техника. Всички игли и запушалки, които са в контакт с продукта, който ще се прилага интравенозно не трябва да е в контакт с нестерилна повърхност. Контаминиранияте игли трябва да е унищожават чрез поставяне в контейнер и да се използват ново оборудване.

1. Затоплете затворените флакони разтворител и концентрат на стайна температура (не по-висока от 25°C и 77°F).
2. Отстранява се защитната лента (shrink band) около флакона. Ако защитната лента отсъства или показва белези за увреждане, този продукт да не се използва и веднага да се уведоми Talecris Biotherapeutics, Inc.
3. Внимателно се отстраняват защитните капачки (фиг. А) от всеки флакон. Почистват се запушалките от сив каучук с алкохолен тампон и повърхността трябва да изсъхне. След почистване нищо не трябва да докосва каучуковата запушалка.
4. Внимателно се отстранява защитната обвивка от късия край на трансферната игла. Изложената игла се въвежда във флакона с дилуент в центъра на запушалката (фиг. В).
5. Внимателно се хваща защитната капачка на трансферната игла от другия край и се завърта за да се отстрани.



6. Флаконът с дилуент се обръща и се въвежда прикрепената игла към флакона с концентрат (фиг. С), с иглата под ъгъл от 45 °С. Струята на дилуента трябва да бъде насочена към стената на флакона с концентрат за да се намали образуването на пяна. Вакуумът ще изтегли дилуента във флакона с концентрат. \*\*
7. Изважда се флакона с дилуент и трансферната игла (фиг. D).
8. Веднага след добавяне на дилуент, енергично се разклаща за 10 – 15 секунди (фиг. E1) и след това внимателно се върти до пълно разтваряне (фиг. E2). Ще се появи малко пяна, но трябва да се допусне образуване на много пяна. След това флаконът трябва да се инспектира визуално за наличие на частици и промени в цвета преди приложение.
9. Почиства се повърхността на флакона с разтворен Koate-DVI с алкохолен разтвор. Повърхността трябва да изсъхне.
10. Прикрепва се филтърната игла (от опаковката) към стерилната спринцовка. Изтегля се разтворът Koate-DVI в спринцовката през филтърната игла (фигура F).
11. Отделя се филтърната игла от спринцовката и се замества с подходяща игла за инжектиране или бъртерфлайка за приложение. Филтърната игла се поставя в контейнер за отпадъци.
12. Ако някои пациенти се нуждаят от повече от един флакон Koate-DVI, съдържанието на няколко флакона може да се изтегли в същата спринцовка чрез предоставените филтърни игли.

.\*\* Ако вакуумът е загубен във флакона с концентрат да се използва стерилна спринцовка и игла за да се изтегли стерилна вода за инжекции от флакона с дилуент и да се инжектира във флакона с концентрат по посока на стената на флакона.

**7. Име и адрес на производителя:**

Talecris Biotherapeutics, Inc.  
79 T. W. Alexander Drive  
Research Triangle Park, North Carolina, 27709

**8. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:**

Химимпорт фарма АД,  
София, ул. Княз Ал. Батенберг №1, България

**9. Първа регистрация на лекарственото средство**

01.06.1999 г. - САЩ

**10. Дата на последната редакция на текста на КХП**

Октомври, 2007

### Литература:

1. Hershgold EJ, Pool JG, Pappenhagen AR: The potent antihemophilic globulin concentrate derived from cold insoluble fraction of human plasma: characterization and further data on preparation and clinical trial. *J Lab Clin Med* 67 (1):23-32, 1966.
2. Kasper CK: Complications of hemophilia A treatment factor VIII inhibitors. *Ann NY Acad Sci* 614:97-105, 1991.
3. Mariani G, Hilgartner M, Thopson AR, et al: Immune tolerance to Factor VIII: International Registry Data, *Adv. Exp. Med. Biol.* 386:201-8, 1995
4. DiMichele D: Hemophilia 1996, New approach to an old disease. *Pediatr. Clin North Am.* 43(3): 709-35, Jun. 1995
5. Abilgaard CF, Simone JV, Cirrigan JJ, et al: Treatment of hemophilia with glycine-precipitated factor VIII, *N J Engl. Med* 275(): 471-5, 1966.
6. Britton M, Harrison J, Abilgaard CF: Early treatment of hemophilic hemarthroses with minimal dose of new factor VII concentrate. *J. Pediatr* 85(2): 245-7, 1974.
7. Abilgaard CF: Current concepts in the management of hemophilia. *Semin Hematol* 12(3): 223-32, 1975.
8. Hilgarthner MW,: Factor replacement therapy. In: Hilgarthner MW, Pochely C, eds.: *Hemophilia in the child and adult.* New York, Raven Press, 1989, pp 1 – 26.
9. Kasper CK, Dietrich SL: Comprehensive management of hemophilia. *Clin. Hematol* 14(2): 489-512, 1985.
10. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, et al: Twenty-five years`experience of prophylactic treatment in severe hemophilia A and B. *J Intern. Med.* 232(1): 25-32, 1992.2. Data on file at Bayer Corporation.
11. National Hemophilia Foundation Medical and Scientific Advisory Council. Hemophilia information Exchange-AIDS Update: Recommendations concerning AIDS and treatment of hemophilia HIV infection. Section I. G. (Rev. Jan., 1988).
12. Safety of therapeutic products used for hemophilia patients. *MMWR* 37 (29); 441-4, 449-450, 1988.
13. Eyster ME, Bowman HS, Haverstick JN: Adverse reactions to factor VIII infusions. (letter) *Ann. Intern. Med.* 87(2): 248, 1977.
14. 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.
15. Data on file.
16. Aronson DL: Factor VIII (antihemophilic globulin). *Semin Thromb Hemostas* 6(1): 12-27, 1979
17. Britton M., Harrison J, Abilgaard CF: Early treatment of hemophilic hemarthroses with minimal dose of new factor VIII concentrate. *J. Pediatr* 85(2) 245-7, 1974.
18. Winkelman L., Feldman PA, Evan DR: Severe heat treatment of lyophilised coagulation factors in virus inactivation in plasma products. *Curr Stud Hematol Blood Transfus. Morgenthaler J-J (ed.), Basel, Karger, 1989, No 56, pp 56 – 69.*
19. 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.
20. Hart HF, Hart WG, Grossley J, et al: Effect of terminal (dry) heat treatment on non-enveloped viruses in coagulation factor concentrates. *Vox. Sang* 67(4); 345-50, 1994.