

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar KOVALTRY de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de KOVALTRY.

**KOVALTRY [factor antihemofílico (recombinante)]**

**Polvo liofilizado para solución para inyección intravenosa: reconstitución con adaptador de vial**

**Aprobación inicial en los EE. UU.: 2016**

### ----- INDICACIONES Y USO -----

KOVALTRY®, factor antihemofílico (recombinante), es un concentrado de factor VIII, recombinante, derivado de la secuencia completa del ADN humano que está indicado para su uso en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos
- Tratamiento perioperatorio de las hemorragias
- Profilaxis habitual para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos

KOVALTRY no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand (1).

### ----- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

Para administración por vía intravenosa después de la reconstitución únicamente.

Control de episodios hemorrágicos y tratamiento perioperatorio (2.1)

- Dosis requerida (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% de lo normal o UI/dl) x el recíproco de la recuperación prevista/observada (p. ej., 0.5 para una recuperación del 2 % por UI/kg).
- Incremento calculado del factor VIII (UI/dl o % de lo normal) = (dosis total [UI]/peso corporal [kg]) x 2 (UI/dl por UI/kg).

Profilaxis habitual (2.1)

- Adultos y adolescentes: 20–40 UI/kg 2 o 3 veces a la semana.
- Niños de 12 años o menos: 25–50 UI/kg dos veces a la semana, tres veces a la semana o cada dos días.

## --- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES ---

KOVALTRY se encuentra disponible en forma de polvo liofilizado envasado en viales de un solo uso que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI. Cada vial de KOVALTRY contiene la cantidad indicada en la etiqueta de factor VIII recombinante en UI (3).

### ----- CONTRAINDICACIONES -----

No se debe usar en pacientes que tengan antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al principio activo, a las proteínas de ratón o hámster, o a otros componentes del producto (4).

### ----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia. Si llegaran a aparecer síntomas, interrumpa el tratamiento con KOVALTRY y administre el tratamiento adecuado (5.1).
- Pueden generarse anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII. Si no se alcanzan los niveles previstos de actividad del factor VIII en plasma, o si no se detiene la hemorragia con una dosis prevista, deberá realizarse un ensayo de determinación de la concentración de inhibidores del factor VIII (5.2, 5.5).

### ----- REACCIONES ADVERSAS -----

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ( $\geq 3\%$ ) en los ensayos clínicos fueron cefalea, fiebre y prurito (6).

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a Bayer HealthCare al 1-888-842-2937 o comuníquese con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### ----- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

Uso pediátrico: Debido a que los niños de 12 años o menos tienen una mayor depuración (ajustada según el peso corporal), se podrían necesitar dosis más altas o administraciones más frecuentes (8.4).

Consulte la sección 17 para ver INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE y la información sobre el producto para pacientes aprobada por la FDA.

Modificado: 3/2016

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Dosis

#### 2.2 Preparación y reconstitución

#### 2.3 Administración

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4. CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Reacciones de hipersensibilidad

#### 5.2 Anticuerpos neutralizantes

#### 5.3 Factores de riesgo cardiovascular

#### 5.4 Infecciones relacionadas con el catéter

#### 5.5 Vigilancia de los análisis clínicos

### 6 REACCIONES ADVERSAS

#### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### 8.1 Embarazo

#### 8.2 Lactancia

#### 8.4 Uso pediátrico

#### 8.5 Uso geriátrico

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### 12.1 Mecanismo de acción

#### 12.2 Farmacodinámica

#### 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

#### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y afectación de la fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

#### 14.1 Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos

#### 14.2 Tratamiento perioperatorio

#### 14.3 Profilaxis habitual

### 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

### 17 INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

\*No se enumeran las secciones o subsecciones que se han omitido de la información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

KOVALTRY, factor antihemofílico (recombinante), es un concentrado de factor VIII, recombinante, derivado de la secuencia completa del ADN humano que está indicado para su uso en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos
- Tratamiento perioperatorio de las hemorragias
- Profilaxis habitual para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos

KOVALTRY no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

**Para administración por vía intravenosa después de la reconstitución únicamente.**

#### 2.1 Dosis

- La posología y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y la magnitud de la hemorragia y del estado clínico del paciente. Es de especial importancia lograr el control minucioso del tratamiento de reposición en casos de cirugía mayor o episodios hemorrágicos potencialmente mortales.
- La etiqueta de cada vial de KOVALTRY indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). La Norma Internacional vigente de la OMS (Organización Mundial de la Salud) define una UI para el concentrado de factor VIII.
- La asignación de la potencia de KOVALTRY se determina usando un ensayo de sustrato cromogénico. Un estudio de campo que examinó a 41 laboratorios clínicos alrededor del mundo cuantificó las recuperaciones de KOVALTRY adicionado a plasma hemofílico. Los resultados del estudio de campo indicaron que la actividad del factor VIII de KOVALTRY puede cuantificarse con exactitud en el plasma usando un ensayo de coagulación monofásico o un ensayo de sustrato cromogénico según los métodos habituales del laboratorio que lleva a cabo las pruebas.
- La dosis necesaria para obtener la concentración deseada del factor VIII, expresada en UI/dl (o % de lo normal), puede calcularse por medio de la siguiente fórmula:

**Dosis necesaria (UI) = Peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% de lo normal o UI/dl)  
x el recíproco de la recuperación prevista/observada (p. ej., 0.5 para una recuperación del 2 % por UI/kg)**

El aumento máximo previsto de la concentración del factor VIII *in vivo*, expresada en UI/dl (o % de lo normal), puede calcularse por medio de la siguiente fórmula:

**Incremento calculado del factor VIII (UI/dl o % de lo normal) = (Dosis total [UI]/peso corporal [kg])  
x 2 (UI/dl por UI/kg)**

Ejemplos (si se parte de la suposición de que la concentración inicial de factor VIII del paciente es < 1 %):

1. Se necesita un aumento del 50 % en un niño de 20 kg. En esa situación, la dosis necesaria de KOVALTRY sería de 20 kg x 50 UI/dl x 0.5 % (para una recuperación del 2 % por UI/kg) = 500 UI
  2. Se prevé que una dosis de 2000 UI de KOVALTRY administrada a un paciente de 50 kg produzca un aumento del factor VIII después de la infusión de 2000 UI / 50 kg (peso corporal) x 2 UI/dl por UI/kg = 80 UI/dl (80 % de lo normal)
- Ajuste la dosis en función de la respuesta clínica del paciente. La farmacocinética (p. ej., semivida, recuperación progresiva) y las respuestas clínicas a KOVALTRY pueden variar de un paciente a otro.

### Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos

En la Tabla 1 se brindan las pautas de administración de KOVALTRY para el tratamiento a demanda y el control de episodios hemorrágicos. El objetivo del tratamiento es mantener un nivel de actividad del factor VIII en plasma igual o superior al de los niveles plasmáticos (en % de lo normal o en UI/dl) estipulados en la Tabla 1.

**Tabla 1: Posología para el control de episodios hemorrágicos**

<b>Grado de hemorragia</b>	<b>Concentración necesaria de factor VIII (UI/dl o % de lo normal)</b>	<b>Frecuencia de las dosis (horas)</b>	<b>Duración del tratamiento (días)</b>
<b>Leve</b> (hemartrosis incipiente, hemorragias musculares o bucales leves)	20 a 40	Repetir cada 12 a 24 horas	Por lo menos un día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva (según lo indique el dolor) o hasta que se logre la cicatrización
<b>Moderado</b> (hemartrosis más importante, hemorragia muscular o hematoma)	30 a 60	Repetir cada 12 a 24 horas	3 a 4 días o más, hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda
<b>Importante</b> (hemorragia intracraneal, intraabdominal o intratorácica; hemorragia digestiva; hemorragia en el sistema nervioso central; hemorragia en los espacios retrofaríngeo o retroperitoneal, o en la vaina del psoas ilíaco; hemorragia que ponga en peligro la vida o las extremidades)	60 a 100	Repetir cada 8 a 24 horas	Hasta que se resuelva la hemorragia

### Tratamiento perioperatorio de las hemorragias

En la Tabla 2 se brindan las pautas de administración de KOVALTRY durante intervenciones quirúrgicas (tratamiento perioperatorio). El objetivo del tratamiento es mantener un nivel de actividad del factor VIII en plasma igual o superior al de los niveles plasmáticos (en % de lo normal o en UI/dl) estipulados en la Tabla 2. Durante una cirugía mayor, es muy recomendable hacer un control con los análisis clínicos pertinentes, entre ellos análisis seriados de la actividad del factor VIII [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

**Tabla 2: Posología para el tratamiento perioperatorio**

<b>Tipo de intervención quirúrgica</b>	<b>Concentración necesaria de factor VIII (UI/dl o % de lo normal)</b>	<b>Frecuencia de las dosis (horas)</b>	<b>Duración del tratamiento (días)</b>
<b>Menor</b> (como una extracción dental)	30 a 60 (pre- y postoperatorio)	Repetir cada 24 horas	Por lo menos un día, hasta que se logre la cicatrización
<b>Mayor</b> (como una operación intracraneal, intraabdominal, intratorácica o de prótesis articular)	80 a 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir cada 8 a 24 horas	Hasta que la cicatrización adecuada de la herida sea total, y luego continuar el tratamiento por lo menos durante 7 días más para mantener la actividad del factor VIII en un 30 a 60 % (UI/dl)

### Profilaxis habitual

- Individualice la dosis del paciente en función de la respuesta clínica.
- Adultos y adolescentes: 20 a 40 UI de KOVALTRY por kg de peso corporal dos o tres veces a la semana.

- Niños de 12 años o menos: 25 a 50 UI de KOVALTRY por kg de peso corporal dos veces a la semana, tres veces a la semana o cada dos días, según las necesidades individuales [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

## 2.2 Preparación y reconstitución

- Reconstituya y administre KOVALTRY con ayuda de los componentes suministrados en cada envase. No utilice ningún componente del envase que esté abierto o dañado.
- Si tiene preguntas sobre el manejo, la reconstitución y la administración de KOVALTRY, llame a Bayer Medical Communications al 1-888-84-BAYER (1-888-842-2937).

Los siguientes procedimientos se proporcionan como pautas generales para la reconstitución de KOVALTRY usando el adaptador del vial estéril con un filtro de 15 micrómetros y una jeringuilla precargada con diluyente, que conjuntamente actúan como sistema alternativo de reconstitución sin aguja.

### Prueba de utilizabilidad del adaptador del vial

Se realizó una prueba de utilizabilidad con 60 usuarios, entre ellos 15 pacientes pediátricos con hemofilia A (entre 10 a 17 años), 15 pacientes adultos con hemofilia A (de 18 años o más), 15 cuidadores y 15 proveedores de atención médica. Para imitar la vida real, se les proporcionó una capacitación mínima a los pacientes pediátricos y adultos y a los cuidadores, lo que incluyó que los participantes llevaran a cabo una reconstitución supervisada y posteriormente hicieran una sola reconstitución sin ayuda. En este estudio, no se capacitó a los proveedores de atención médica; estos podían aprender el procedimiento a partir de las Instrucciones de uso proporcionadas. Todos los participantes fueron capaces de usar, de manera satisfactoria y segura, el adaptador del vial para la reconstitución.

### Reconstitución

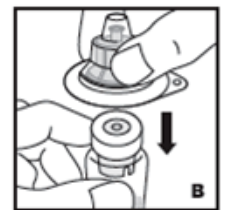
- Trabaje sobre una superficie limpia y lávese muy bien las manos con agua tibia y jabón antes de realizar los procedimientos.
- Reconstituya KOVALTRY con los componentes suministrados en cada envase. No utilice ningún componente del envase que esté abierto o dañado.
- Filtre el producto reconstituido para eliminar las posibles partículas presentes en la solución. La filtración se realiza mediante el adaptador del vial.

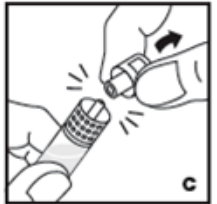
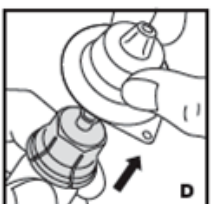
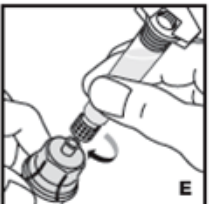

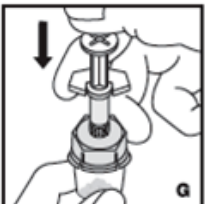
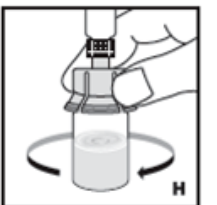
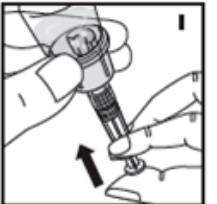
1. Entibie en sus manos el vial sin abrir de KOVALTRY y la jeringuilla precargada con diluyente hasta una temperatura confortable (que no supere los 37 °C o 99 °F).


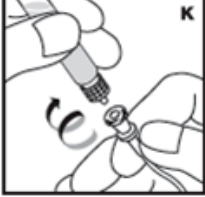
2. Quite la tapa protectora del vial (A). Limpie asépticamente el tapón de caucho con alcohol, con cuidado para evitar manipularlo.



3. Coloque el vial del producto sobre una superficie firme antideslizante. Despegue el revestimiento de papel de la cubierta plástica del adaptador del vial. No saque el adaptador de la cubierta plástica. Sujete la cubierta del adaptador, colóquela sobre el vial del producto y presiónela firmemente (B). El adaptador se encajará sobre la tapa del vial. No quite la cubierta del adaptador en este paso.



<p>4. Sostenga la jeringuilla por el cilindro mientras le quita la tapa a la punta (C). <u>No toque la punta de la jeringuilla con la mano ni con ninguna superficie.</u> Deje la jeringuilla a un lado para utilizarla posteriormente.</p>	
<p>5. A continuación retire la cubierta plástica del adaptador y deséchela (D).</p>	
<p>6. Enrosque la jeringuilla precargada en el adaptador del vial girándola en el sentido de las agujas del reloj (E).</p>	
<p>7. Retire el vástago del émbolo de plástico transparente de la caja. Sujete el vástago del émbolo por la placa superior. <u>Evite tocar los lados y las roscas del vástago del émbolo.</u> Enrosque el vástago del émbolo en el sentido de las agujas del reloj para introducirlo en el tapón roscado de caucho de la jeringuilla precargada (F).</p>	
<p>8. Inyecte el diluyente empujando <u>lentamente</u> el vástago del émbolo (G).</p>	
<p>9. Agite suavemente el vial con un movimiento circular hasta que se disuelva todo el polvo presente en todas las paredes (H). <u>No sacuda el vial.</u> Asegúrese de que el polvo se disuelva totalmente. No use la solución si contiene partículas visibles o está turbia.</p>	
<p>10. Empuje el émbolo para volver a introducir todo el aire en el vial. A continuación, mientras mantiene oprimido el émbolo, ponga de cabeza (invierta) el vial con la jeringuilla, de forma que ahora el vial esté por encima de la jeringuilla (I).</p>	

<p>11. Extraiga toda la solución al interior de la jeringuilla tirando del vástago del émbolo lentamente y con suavidad (J). Inclina el vial a un lado y hacia atrás para asegurarse de que toda la solución haya pasado por la abertura grande del tapón de caucho y entrado en la jeringuilla. Extraiga tanto aire como sea posible antes de sacar la jeringuilla del vial empujando lenta y cuidadosamente el aire de vuelta al vial.</p>	
<p>12. Desenrosque del adaptador del vial la jeringuilla con el vástago del émbolo, girándola en sentido contrario al de las agujas del reloj. Conecte la jeringuilla al equipo de administración proporcionado e inyecte su contenido por vía intravenosa (K).</p> <p><u>Nota:</u> Siga las instrucciones del equipo de infusión proporcionado.</p>	

### Mezclas

Si la dosis requiere más de un vial, reconstituya cada vial como se explicó anteriormente con la jeringuilla de diluyente suministrada. Use una jeringuilla plástica más grande (no suministrada) para combinar el contenido de los viales en la jeringuilla.

### 2.3 Administración

#### Para administración por vía intravenosa únicamente.

- Inspeccione visualmente KOVALTRY reconstituido en busca de partículas y cambios de color antes de su administración. Si observa partículas o cambios de color, no lo use y llame de inmediato a Bayer Medical Communications al 1-888-84-BAYER (1-888-842-2937).
- Administre KOVALTRY reconstituido lo antes posible. También puede guardarlo a temperatura ambiente durante no más de 3 horas.
- Administre KOVALTRY por vía intravenosa durante un período de 1 a 15 minutos. Adapte la velocidad de administración a la respuesta individual de cada paciente.

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

KOVALTRY se encuentra disponible en forma de polvo liofilizado envasado en viales de vidrio de un solo uso que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI de factor VIII recombinante por vial.

Cada vial de KOVALTRY indica en la etiqueta la potencia efectiva del factor VIII expresada en UI, determinada usando un ensayo de sustrato cromogénico. Para esta asignación de potencia se emplea una norma para concentrados de factor VIII que se remite a la norma internacional vigente de la OMS para concentrados de factor VIII; la potencia se evalúa con la debida metodología para asegurar la exactitud de los resultados.

### 4. CONTRAINDICACIONES

KOVALTRY está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a las proteínas de ratón o hámster [*consulte Descripción (11)*].

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Reacciones de hipersensibilidad

KOVALTRY puede dar lugar a reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia. Los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que pueden progresar hasta la anafilaxia, pueden comprender opresión en el pecho o la garganta, mareos, hipotensión leve y náuseas. Suspnda el uso de KOVALTRY si aparecen síntomas y obtenga de inmediato un tratamiento de emergencia.

KOVALTRY puede contener cantidades mínimas de proteínas de ratón y de hámster [*consulte Descripción (11)*]. Los pacientes tratados con este producto pueden presentar hipersensibilidad a esas proteínas de mamíferos no humanos.

## 5.2 Anticuerpos neutralizantes

Después de la administración de KOVALTRY pueden formarse anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Los pacientes no tratados previamente (PNTPT) corren un mayor riesgo de generar inhibidores con todos los productos de factor VIII [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Se debe vigilar atentamente a los pacientes mediante observaciones clínicas y análisis de laboratorio adecuados, para poder detectar la aparición de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles previstos de actividad del factor VIII en plasma, o si no se detiene la hemorragia con una dosis prevista, deberá sospecharse la presencia de un inhibidor (anticuerpo neutralizante) [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

## 5.3 Factores de riesgo cardiovascular

Cuando el tratamiento con factor VIII normaliza la coagulación, los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de presentar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos.

## 5.4 Infecciones relacionadas con el catéter

Se podrían observar infecciones relacionadas con el catéter cuando se administra KOVALTRY por vía de catéteres venosos centrales (CVC). Estas infecciones no se han asociado al producto como tal.

## 5.5 Vigilancia de los análisis clínicos

- Vigile los niveles de actividad del factor VIII en plasma usando una prueba validada para confirmar que se hayan alcanzado y mantenido niveles adecuados de factor VIII [*consulte Dosis y administración (2.1)*].
- Vigile la aparición de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos previstos del factor VIII o si no se detiene la hemorragia con la dosis prevista de KOVALTRY, deberá realizarse un ensayo Bethesda de cuantificación de inhibidores. Use las unidades Bethesda (UB) para notificar los valores de inhibidores.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ( $\geq 3\%$ ) en los ensayos clínicos fueron cefalea, fiebre y prurito (consulte la Tabla 3).

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones sumamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de manera directa con los índices de ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

El perfil de seguridad de KOVALTRY se evaluó en 193 pacientes tratados previamente (PTP) (entre ellos 51 pacientes pediátricos menores de 12 años) expuestos a KOVALTRY durante por lo menos tres meses. El análisis de seguridad se realizó con una base de datos combinada de tres estudios clínicos prospectivos abiertos y multicéntricos. La mediana de tiempo en el estudio para los pacientes de 12 años o más fue de 372 días, con una mediana de 159 días de exposición. La mediana de tiempo en el estudio para los pacientes menores de 12 años fue de 182 días, con una mediana de 73 días de exposición. Se excluyó de los análisis de seguridad a los sujetos que recibieron KOVALTRY como tratamiento perioperatorio ( $n = 5$ ) durante 2 a 3 semanas y a aquellos que recibieron dosis únicas de KOVALTRY para los estudios de farmacocinética ( $n = 6$ ). En la Tabla 3 se enumeran las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos. La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en los niños son similares a los de los adultos.

**Tabla 3: Reacciones adversas en los PTP (N = 193)**

<b>Categoría de órgano o sistema principal del MedDRA</b> Término preferido	<b>Frecuencia</b> <b>N (%)</b>
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>	
Linfadenopatía	2 (1.0 %)
<b>Cardiopatías</b>	
Palpitaciones	2 (1.0 %)
Taquicardia sinusal	2 (1.0 %)
<b>Trastornos digestivos</b>	
Dolor abdominal	4 (2.1 %)
Molestias abdominales	3 (1.6 %)
Dispepsia	4 (2.1 %)
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>	
Fiebre	8 (4.1 %)
Molestias en el pecho	2 (1.0 %)
Reacciones en el lugar de inyección <sup>a</sup>	5 (2.6 %)
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Hipersensibilidad	1 (0.5 %)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Mareos	2 (1.0 %)
Disgeusia	1 (0.5 %)
Cefalea	14 (7.3 %)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Insomnio	5 (2.6 %)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Dermatitis alérgica	2 (1.0 %)
Prurito	6 (3.1 %)
Erupción cutánea <sup>b</sup>	5 (2.6 %)
Urticaria	1 (0.5 %)
<b>Trastornos vasculares</b>	
Rubor	1 (0.5 %)

<sup>a</sup>Incluye extravasación y hematomas en el lugar de inyección, dolor en el lugar de infusión, prurito e hinchazón

<sup>b</sup>Incluye exantema, exantema eritematoso y exantema pruriginoso

### Inmunogenia

Se dio seguimiento a todos los sujetos de los ensayos clínicos para detectar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII mediante el ensayo Bethesda modificado usando muestras de sangre obtenidas antes de administrar la primera infusión de KOVALTRY, en intervalos definidos durante los estudios y en la visita de finalización.

En los ensayos clínicos (de fase 1 a fase 3) de KOVALTRY se evaluó a un total de 204 pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de hemofilia A grave (concentración del factor VIII < 1 %) con exposición previa a concentrados de factor VIII durante 50 días o más y sin antecedentes de inhibidores.

En los estudios finalizados, ningún PTP presentó anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII. En un estudio de prolongación actualmente en curso, un PTP de 13 años de edad presentó un valor de 0.6 UB después de 550 días de exposición junto con una infección aguda y presencia de anticuerpos anticardiolipínicos de tipo IgG. La recuperación del factor VIII fue de 2.2 UI/dl por UI/kg; la tasa anualizada de hemorragias (TAH) fue cero, y no fue necesario hacer ningún cambio en el tratamiento.



En un ensayo clínico en PNTP en fase de inscripción activa, 6 de 14 sujetos tratados (42.9 % con un IC del 95 % de 17.7–71.1 %) presentaron un inhibidor. De estos, 3 sujetos (21.4 %) tuvieron valores elevados de inhibidores, y 3 sujetos (21.4 %) tuvieron valores bajos transitorios de inhibidores para los que no fue necesario hacer ningún cambio en el tratamiento.

La detección de la formación de anticuerpos depende de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por diferentes factores: la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra KOVALTRY con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

No existen datos sobre el uso de KOVALTRY en mujeres embarazadas como para informar sobre el riesgo asociado al fármaco. No se han realizado estudios de reproducción en animales con KOVALTRY. Se desconoce si KOVALTRY puede causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductora. KOVALTRY debe administrarse a una mujer embarazada solo si es claramente necesario. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgos

No existe información sobre la presencia de KOVALTRY en la leche materna, los efectos en el bebé alimentado con leche materna o los efectos sobre la producción de leche. Se deben sopesar los beneficios sobre el desarrollo y la salud que proporciona la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de recibir KOVALTRY frente a cualquier posible efecto adverso que el bebé alimentado con leche materna podría sufrir a causa de KOVALTRY o de la enfermedad subyacente de la madre.

### 8.4 Uso pediátrico

Se han realizado estudios de seguridad y eficacia con KOVALTRY en PTP pediátricos. La depuración ajustada según el peso corporal del factor VIII en niños de 12 años o menos es mayor que la de adultos y adolescentes. Para la posología, considere administrar dosis más altas o más frecuentes en los niños para compensar la diferencia en la depuración [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

### 8.5 Uso geriátrico

En los estudios clínicos de KOVALTRY no se incluyó a pacientes de 65 años o más para determinar si responden o no de manera distinta que los pacientes más jóvenes. No obstante, la experiencia clínica con otros productos de factor VIII no ha identificado diferencias entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. Al igual que con cualquier paciente que reciba factor VIII recombinante, la elección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe hacerse en forma individualizada.

## 11 DESCRIPCIÓN

KOVALTRY, factor antihemofílico (recombinante), es un polvo estéril, apirógeno, de color blanco a ligeramente amarillo para reconstitución envasado en un vial de un solo uso. El producto final no contiene ningún conservante. El producto reconstituido está indicado para su administración por vía intravenosa. El producto está disponible en potencias nominales de 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI; sin embargo, para cada concentración, la potencia real analizada del factor VIII está impresa directamente en la etiqueta de cada vial. El sistema de envase y cierre consta de un vial de vidrio de tipo I, de 10 ml, sellado con un tapón de bromobutilo gris y un sello engastado de aluminio con tapa *flip-off* más un adaptador del vial. El adaptador del vial se diseñó para conectarse con la jeringuilla de diluyente precargada con agua estéril para inyectables. KOVALTRY contiene los siguientes excipientes: glicina al 2.2 %, sacarosa al 1 %, cloruro de sodio 30 mM, cloruro de calcio 2.5 mM, histidina 20 mM y polisorbato 80 con 80 ppm. El producto reconstituido tiene un pH de 6.6 a 7.0. La administración intravenosa de la sacarosa presente en KOVALTRY no afecta la glucemia.

El principio activo de KOVALTRY es la glucoproteína de factor VIII recombinante completa sin modificar que comprende la secuencia de aminoácidos derivada de humanos. Las modificaciones postraslacionales son parecidas a las del factor VIII endógeno, incluidos los puntos de glucosilación y los puntos de sulfatación de tirosina. Los controles de fabricación y de la calidad garantizan que el contenido de galactosa-alfa-1,3-galactosa (alfa-Gal) y ácido N-glucolilneuramínico (NGNA) estén por debajo del límite de detección del 1 % establecido para cada método analítico.

KOVALTRY se produce en células de riñón de crías de hámster (BHK) modificadas genéticamente en las que se ha introducido el gen del factor VIII humano junto con el gen de la proteína 70 humana de choque térmico (HSP 70). La HSP 70 es una proteína intracelular que mejora el plegamiento adecuado de la proteína del factor VIII. Aunque KOVALTRY y Kogenate FS tienen la misma cadena principal de proteínas, en los procesos de cultivo celular, purificación o formulación de KOVALTRY no se agregan materias primas de origen humano ni animal. En el proceso de fabricación de KOVALTRY, el factor VIII recombinante se segrega en un medio de cultivo celular y se purifica de impurezas relacionadas con el proceso y con el producto mediante una serie de pasos de cromatografía y filtración. El proceso de producción incorpora dos pasos dedicados a la eliminación de virus: (1) un paso de tratamiento con detergente para la inactivación y (2) un paso de filtración a 20 nanómetros para extraer los virus y posibles agregados proteínicos.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

KOVALTRY reemplaza temporalmente el factor VIII de coagulación faltante, necesario para una hemostasia eficaz.

### 12.2 Farmacodinámica

El tiempo de coagulación plasmática medido por el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) está prolongado en los pacientes con hemofilia A. El tratamiento con KOVALTRY normaliza el TTPa.

### 12.3 Farmacocinética

Se analizó la farmacocinética (FC) de KOVALTRY en PTP (0 a 61 años de edad) con hemofilia A grave después de la administración de 50 UI/kg de KOVALTRY. Los parámetros farmacocinéticos de KOVALTRY se presentan en la Tabla 4 (ensayo de coagulación monofásico) y la Tabla 5 (ensayo de sustrato cromogénico). La farmacocinética de KOVALTRY fue similar entre la dosis única y las dosis repetidas (en 19 sujetos tras 6 a 12 meses de profilaxis).

**Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos (media aritmética  $\pm$  DE) de KOVALTRY (dosis de 50 UI/kg), ensayo de coagulación monofásico**

Parámetro (unidad)	12 a 17 años (N = 5)	18 años o más (N = 21)
ABC (UI*h/dl)	1013.9 $\pm$ 286.8	1601.3 $\pm$ 520.0
C <sub>máx</sub> (UI/dl)	91.7 $\pm$ 28.7	99.7 $\pm$ 14.9
t <sub>½</sub> (h)	11.7 $\pm$ 1.11	14.3 $\pm$ 3.7
TMP <sub>IV</sub> (h)	16.1 $\pm$ 0.8	19.8 $\pm$ 5.7
V <sub>cc</sub> (dl/kg)	0.85 $\pm$ 0.24	0.63 $\pm$ 0.11
CL (dl/h/kg)	0.053 $\pm$ 0.017	0.035 $\pm$ 0.012

ABC: área bajo la curva

C<sub>máx</sub>: concentración plasmática máxima del fármaco después de la administración de una dosis única

t<sub>½</sub>: semivida terminal

TMP<sub>IV</sub>: media del tiempo de permanencia luego de una administración IV

V<sub>cc</sub>: volumen de distribución aparente en estado de equilibrio

CL: depuración

En la Tabla 5 se muestran los parámetros farmacocinéticos de KOVALTRY para 8 sujetos en el grupo de edad de 0 a menos de 6 años y 10 sujetos en el grupo de edad de 6 a menos de 12 años. En general, los niños menores de 12 años mostraron concentraciones plasmáticas más bajas en comparación con niños previamente tratados de 12 años o más.

**Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos (media aritmética ± DE) de KOVALTRY (dosis de 50 UI/kg), ensayo de sustrato cromogénico**

Parámetro (unidad)	0 a menos de 6 años (N = 8)	6 a menos de 12 años (N = 10) <sup>b</sup>	12 a 17 años (N = 5)	18 años o más (N = 21)
ABC (UI*h/dl)	1544.7 ± 387.1 <sup>a</sup>	1214.5 ± 395.1	1572.0 ± 448.0	2103.4 ± 702.8
C <sub>máx</sub> (UI/dl)	89.6 ± 27.4	81.6 ± 17.8	132.5 ± 46.3	133.1 ± 20.4
t <sub>1/2</sub> (h)	12.1 ± 2.7 <sup>a</sup>	12.0 ± 2.1	14.4 ± 5.5	14.2 ± 3.5
TMP <sub>IV</sub> (h)	17.7 ± 3.6 <sup>a</sup>	17.8 ± 2.9	19.8 ± 5.8	19.9 ± 4.9
V <sub>cc</sub> (dl/kg)	0.57 ± 0.13 <sup>a</sup>	0.79 ± 0.23	0.71 ± 0.39	0.50 ± 0.11
CL (dl/h/kg)	0.033 ± 0.009 <sup>a</sup>	0.045 ± 0.016	0.034 ± 0.010	0.027 ± 0.010

<sup>a</sup> n = 7

<sup>b</sup> Se excluyó a un sujeto que se consideró un valor farmacocinético atípico

Un estudio de farmacocinética con grupos cruzados entre KOVALTRY y Kogenate FS en PTP (de 12 a 61 años de edad) mostró un ABC más alta (19 %), un t<sub>1/2</sub> más alto (15 %) y una CL más baja (16 %) para KOVALTRY (*p* < 0.02) sobre la base del ensayo cromogénico.

El análisis de recuperación progresiva después de 6 meses de tratamiento profiláctico arrojó resultados similares a los de la recuperación progresiva después de la primera dosis (consulte la Tabla 6).

**Tabla 6: Recuperación progresiva en PTP**

	0 a menos de 6 años N = 25	6 a 12 años N = 25	12 años o más N = 115
Resultados del ensayo de sustrato cromogénico <sup>a</sup> Mediana (Q1; Q3) (UI/dl) / (UI/kg)	1.6 (1.3; 1.9)	1.7 (1.4; 2.0)	2.3 (1.8; 2.6)
Resultados del ensayo monofásico <sup>a</sup> Mediana (Q1; Q3) (UI/dl) / (UI/kg)	-	-	2.2 (1.8; 2.4)

<sup>a</sup>Inicio del estudio

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y afectación de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno de KOVALTRY u otros estudios para determinar los efectos de KOVALTRY sobre la fertilidad. KOVALTRY dio resultados negativos en la prueba *in vitro* modificada de genotoxicidad (ensayo de mutaciones mamíferas y anomalías cromosómicas con células de linfoma de ratón). No se prevé que KOVALTRY tenga capacidad mutágena.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

En tres estudios clínicos internacionales (incluido EE. UU.), se evaluó la seguridad y la eficacia de KOVALTRY para tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos, tratamiento perioperatorio de las hemorragias y profilaxis habitual en sujetos con hemofilia A grave (< 1 % de factor VIII). Para los ensayos fueron elegibles sujetos inmunocompetentes con hemofilia A grave (actividad del factor VIII ≤ 1 %) y sin antecedentes de inhibidores del factor VIII.

Estudio 1: estudio multicéntrico, abierto, con grupos cruzados y no comparativo en PTP adolescentes y adultos (12 años o más a menos de 65 años) (150 o más días de exposición) en el que se evaluó la farmacocinética de KOVALTRY, su eficacia y seguridad en la profilaxis habitual y su uso en el tratamiento perioperatorio de las hemorragias (consulte la Tabla 7). La variable principal de la eficacia fue la TAH. El esquema profiláctico era de 20 a 50 UI/kg dos o tres veces a la semana; el investigador asignó la frecuencia de administración en función de las necesidades individuales del sujeto.

Estudio 2: estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, con grupos cruzados y no comparativo en PTP adolescentes y adultos (12 años o más a menos 65 años) (150 o más días de exposición) en el que se evaluó la superioridad de la profilaxis sobre el tratamiento a demanda con KOVALTRY durante un período un año (consulte la Tabla 7). La variable principal de eficacia fue la TAH. El esquema profiláctico era de 20 a 30 UI/kg dos veces a la semana o 30 a 40 UI/kg tres veces a la semana; el grupo de tratamiento se asignó de manera aleatoria.

Estudio 3: estudio multicéntrico, abierto y no comparativo en PTP pediátricos (12 años o menos) (50 o más días de exposición) en el que se evaluó la farmacocinética de KOVALTRY, su eficacia y seguridad en la profilaxis habitual y su uso en el tratamiento perioperatorio de las hemorragias (consulte la Tabla 8). La variable principal de eficacia fue la cantidad anualizada de hemorragias totales durante la profilaxis habitual que ocurrieron en un plazo de 48 horas después de haber recibido la infusión profiláctica anterior. También se analizó la TAH durante la profilaxis, independiente del momento de la infusión. El esquema profiláctico fue de 25 a 50 UI/kg con una frecuencia de 2 veces a la semana, 3 veces a la semana o cada 2 días, y el investigador podía adaptarlo a las necesidades individuales del sujeto.

En todos los estudios, los tratamientos de las hemorragias intercurrentes y el tratamiento perioperatorio se hicieron a discreción del investigador en función del tratamiento de referencia.

En los ensayos clínicos finalizados se inscribió a un total de 204 sujetos; 153 sujetos tenían 12 años o más y 51 sujetos eran menores de 12 años. Se administró tratamiento a 140 sujetos durante por lo menos 12 meses; 43 de estos sujetos recibieron tratamiento durante 24 meses.

**Tabla 7: Resumen del estudio 1 (fase de tratamiento con profilaxis) y el estudio 2**

	<b>Estudio 1 (N = 62)</b>	<b>Estudio 2 (N = 80)</b>
Edad: media ± DE	31.5 ± 12.7 años	29.6 ± 11.0 años
Tratamiento previo: %	Profilaxis: 80.6 %	A demanda: 100 %
Número de articulaciones afectadas al inicio: media ± DE	1.4 ± 1.3	3.0 ± 2.1
Antecedentes de hemorragia articular (durante los 12 meses previos al estudio): media ± DE de las hemorragias articulares	8.0 ± 11.9	32.1 ± 23.8

**Tabla 8: Resumen del estudio 3**

	<b>Estudio 3</b>	
	<b>PTP de 0 a menos de 6 años (N = 25)</b>	<b>PTP de 6 a 12 años (N = 26)</b>
Edad: media ± DE (intervalo)	3.8 ± 1.3 años (1-5)	8.8 ± 1.8 años (6-11)
Tratamiento previo: %	Profilaxis: 92.0 %	Profilaxis: 65.4 %
Número de articulaciones afectadas al inicio: media ± DE	0.2 ± 0.4	0.7 ± 1.1

#### **14.1 Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos**

##### Adolescentes y adultos

En el estudio 1 y el estudio 2 se trató con KOVALTRY un total de 1892 episodios hemorrágicos en 110 sujetos (consulte la Tabla 9). La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron espontáneos, localizados en articulaciones y de intensidad leve a moderada.

En el estudio 1 y el estudio 2, los sujetos evaluaron las respuestas al tratamiento en un total de 1859 hemorragias tratadas en comparación con su experiencia con los tratamientos anteriores.

**Tabla 9: Tratamiento a demanda y control de los episodios hemorrágicos en adolescentes y adultos tratados con KOVALTRY**

Características de los episodios hemorrágicos	Estudio 1		Estudio 2	
	Profilaxis Estudio principal N = 62	Profilaxis Prolongación N = 55	Profilaxis N = 59	A demanda N = 21
Cantidad total de hemorragias	241	154	293	1204
Espontáneas: n/total (%)	153/241 (63.5 %)	79/150 <sup>a</sup> (52.7 %)	209/283 <sup>a</sup> (73.9 %)	943/1202 <sup>a</sup> (78.5 %)
Traumatismo: n/total (%)	79/241 (32.8 %)	70/150 <sup>a</sup> (46.7 %)	74/283 <sup>a</sup> (26.1 %)	258/1202 <sup>a</sup> (21.5 %)
Hemorragias articulares: n/total (%)	191/241 (79.3 %)	120/154 (77.9 %)	255/293 (87.0 %)	924/1197 <sup>a</sup> (77.2 %)
Leve/moderada: n/total (%)	215/241 (89.2 %)	130/153 <sup>a</sup> (84.9 %)	260/293 (88.8 %)	1092/1196 <sup>a</sup> (91.3 %)
% de hemorragias tratadas con 2 infusiones o menos	87.0 %		96.2 %	95.3 %
Respuesta al tratamiento de las hemorragias calificada como “Excelente” o “Buena”: n/total <sup>b</sup> (%)	190/235 (80.9 %)	107/149 (71.8 %)	172/279 (61.6 %)	834/1196 (69.7 %)
Mediana de la dosis por infusión (intervalo)	31.6 UI/kg (14–67 UI/kg)		29.4 UI/kg (19–49 UI/kg)	22.0 UI/kg (11–35 UI/kg)

<sup>a</sup>Cantidad total con exclusión de las hemorragias no caracterizadas

<sup>b</sup>El % se calcula a partir de la cantidad de hemorragias tratadas para las que se evaluó la respuesta

#### Niños de 12 años o menos

Se trató con KOVALTRY un total de 97 episodios hemorrágicos en 28 sujetos pediátricos. La mayoría (96.9 %) de las hemorragias fueron de intensidad leve a moderada. Cincuenta y nueve (72.8 %) hemorragias estuvieron relacionadas con un traumatismo. Durante el período de tratamiento de 6 meses, la mediana de la dosis de KOVALTRY para el tratamiento de las hemorragias intercurrentes fue 36.94 UI/kg por infusión (intervalo: 20.8–71.6 UI/kg).

La evaluación de la respuesta al tratamiento de las hemorragias fue como sigue:

Excelente: repentino alivio del dolor y/o mejoría en los signos de hemorragia sin administrar otra infusión. Buena: evidente mejoría del dolor y/o en los signos de hemorragia pero posiblemente se necesite más de una infusión para la resolución total. Moderada: mejoría probable o leve en los signos de hemorragia con por lo menos una infusión adicional para la resolución total. Mala: ninguna mejoría entre las infusiones, o el padecimiento empeora.

La eficacia hemostática en el tratamiento a demanda de las hemorragias se evaluó como “buena” o “excelente” en el 90.1 % de los casos (97.8 % en el grupo etario más joven y 81.0 % en el grupo de mayor edad). La mayoría de las hemorragias (89.7 %) se pudieron tratar de manera satisfactoria con 2 infusiones o menos. La respuesta al tratamiento fue similar entre los niños de 0 a menos de 6 años y los niños de 6 a 12 años (consulte la Tabla 10).

**Tabla 10: Tratamiento a demanda y control de los episodios hemorrágicos en niños tratados con KOVALTRY**

Características de los episodios hemorrágicos	Estudio 3		
	PTP de 0 a menos de 6 años (N = 25)	PTP de 6 a 12 años (N = 26)	PTP de 0 a 12 años (N = 51)
Cantidad total de hemorragias	52	45	97
Espontáneas: n/total (%)	8/44 <sup>a</sup> (18.2 %)	12/37 <sup>a</sup> (32.4 %)	20/81 <sup>a</sup> (24.7 %)
Traumatismo: n/total (%)	36/44 <sup>a</sup> (81.8 %)	23/37 <sup>a</sup> (62.2 %)	59/81 <sup>a</sup> (72.8 %)
Hemorragias articulares: n/total (%)	10/52 (19.2 %)	22/45 (48.9 %)	32/97 (33.0 %)
Leve/moderada: n/total (%)	50/52 (96.2 %)	44/45 (97.8 %)	94/97 (96.9 %)
% de hemorragias tratadas con 2 infusiones o menos	92.4 %	86.7 %	89.7 %
Respuesta al tratamiento de las hemorragias calificada como “Excelente” o “Buena”: n/total <sup>b</sup> (%)	43/44 (97.8 %)	30/37 (81.0 %)	73/81 (90.1 %)
Mediana de la dosis por infusión (intervalo)	38.7 UI/kg (20.8–71.6 UI/kg)	32.4 UI/kg (21.7–50.0 UI/kg)	36.9 UI/kg (20.8–71.6 UI/kg)

<sup>a</sup>Cantidad total de hemorragias tratadas

<sup>b</sup>El % se calcula a partir de la cantidad de hemorragias tratadas para las que se evaluó la respuesta

#### 14.2 Tratamiento perioperatorio

Se realizaron 14 cirugías mayores y 46 cirugías menores en 44 sujetos tratados previamente (43 adultos y adolescentes y un niño menor de 12 años) que padecían hemofilia A grave. Siete de las 14 cirugías mayores fueron procedimientos ortopédicos, entre ellos artroplastias. Aproximadamente el 51 % de las cirugías menores fueron extracciones dentales. Todos los sujetos recibieron KOVALTRY como infusiones en embolada. En los sujetos adolescentes y adultos, las dosis iniciales de KOVALTRY que se administraron oscilaron entre 3000 y 5000 UI. La mediana de la dosis total el día de la intervención quirúrgica fue 107.5 UI/kg (intervalo: 60 a 207 UI/kg). En un solo sujeto menor de 12 años que fue sometido a una cirugía mayor, se administró una dosis total inicial de KOVALTRY de 2500 UI (108.7 UI/kg).

La pérdida de sangre, durante y después de la intervención quirúrgica, estuvo dentro de los límites previstos. Los cirujanos evaluaron el control hemostático como “bueno” (hemorragia perioperatoria leve, pero no considerablemente mayor desde el punto de vista clínico a la prevista en un paciente no hemofílico; tratamiento similar al del paciente no hemofílico) o “excelente” (hemorragia perioperatoria similar a la del paciente no hemofílico).

#### 14.3 Profilaxis habitual

##### Adolescentes y adultos

Se trató a 140 sujetos con KOVALTRY durante por lo menos 12 meses con una mediana (intervalo) de 157 días de exposición (25 a 178) en el estudio 1 (305 días de exposición [25 a 355] con inclusión de la fase de prolongación), y de 153 días de exposición (103 a 187) en el estudio 2 (consulte la Tabla 11). En ambos estudios, los sujetos de la población con intención de tratar (IdT) recibieron del 95 % al 100 % de la cantidad prescrita de infusiones profilácticas.

**Tabla 11: Tratamiento profiláctico con KOVALTRY en adolescentes y adultos; exposición al tratamiento**

	<b>Estudio 1 (N = 62)<sup>a</sup></b>	<b>Estudio 2 (N = 59)</b>
Mediana de la dosis/infusión profiláctica nominal (intervalo)		
Todos	31.2 UI/kg (21-43 UI/kg)	31.7 UI/kg (21-42 UI/kg)
Profilaxis dos veces a la semana	35.0 UI/kg (21-42 UI/kg)	30.4 UI/kg (21-34 UI/kg)
Profilaxis tres veces a la semana	31.1 UI/kg (24-43 UI/kg)	37.4 UI/kg (30-42 UI/kg)
Duración del tratamiento	1 año en el estudio principal	1 año

Estudio 1: 2 veces a la semana (n = 18); 3 veces a la semana (n = 44)

Estudio 2: 2 veces a la semana (n = 28); 3 veces a la semana (n = 31)

<sup>a</sup> El estudio 1 incluyó farmacocinética, seguridad y eficacia de la profilaxis y hemostasia durante las intervenciones quirúrgicas. Se presentan los datos de la fase de profilaxis.

La media y la mediana de la TAH para la población con IdT en el estudio 1 fueron  $3.8 \pm 5.2$  y 1 hemorragia/año, respectivamente. En el estudio 2, la comparación en un ANOVA de las tasas de hemorragia entre los sujetos que recibieron el tratamiento a demanda frente a los que recibieron la profilaxis mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ) en la mediana de la TAH en los sujetos que recibieron tratamiento a demanda (60 hemorragias por año) en comparación con los sujetos que recibieron profilaxis (2 hemorragias por año). En el estudio 2, la media de la TAH en los sujetos que recibieron tratamiento a demanda fue  $57.7 \pm 24.6$  frente a  $4.9 \pm 6.8$  en los sujetos que recibieron profilaxis.

**Tabla 12: TAH en sujetos adolescentes y adultos**

	<b>Estudio 1 (N = 62)</b>		<b>Estudio 2 (N = 59)</b>	
	<b>2 veces a la semana (n = 18)</b>	<b>3 veces a la semana (n = 44)</b>	<b>2 veces a la semana (n = 28)</b>	<b>3 veces a la semana (n = 31)</b>
Mediana de la TAH (IQR <sup>a</sup> Q1; Q3)				
Todas las hemorragias	1.0 (0.0; 8.0)	2.0 (0.5; 5.0)	4.0 (0.0; 8.0) Mes 1-6 <sup>b</sup> : 4.1; Mes 7-12 <sup>b</sup> : 1.1	2.0 (0.0; 4.9) Mes 1-6 <sup>b</sup> : 2.0; Mes 7-12 <sup>b</sup> : 2.0
Hemorragias espontáneas	0.5 (0.0; 2.0)	1.0 (0.0; 3.9)	2.0 (0.0; 6.5)	0.0 (0.0; 3.0)
Hemorragias articulares	0.5 (0.0; 7.0)	1.8 (0.0; 3.0)	2.5 (0.0; 7.5)	1.0 (0.0; 4.0)
Sujetos con ningún episodio hemorrágico <sup>c</sup> % (n)	37.5 % (6/16 <sup>d</sup> )	62.5 % (10/16 <sup>d</sup> )	28.6 % (8/28 <sup>e</sup> )	25.8 % (8/31 <sup>e</sup> )

<sup>a</sup>IQR = Amplitud intercuartílica

<sup>b</sup>Mes 1-6 se refiere a los primeros 6 meses del periodo de tratamiento; Mes 7-12 se refiere a los segundos 6 meses del periodo de tratamiento

<sup>c</sup>Observación del periodo de tratamiento de 1 año

<sup>d</sup>n = cantidad total de sujetos con ninguna hemorragia

<sup>e</sup>n = cantidad total de sujetos aleatorizados a los grupos de tratamiento

La TAH para los sujetos (n = 21) que recibieron tratamiento a demanda en el estudio 2 (mediana [IQR Q1; Q3]) para todas las hemorragias: 60 (41.7; 76.3); hemorragias espontáneas: 42.1 (24.3; 61.3); hemorragias articulares: 38.8 (24.3; 60.0).

#### Niños de 12 años o menos

Se trató a 51 PTP con KOVALTRY durante por lo menos 6 meses con una mediana (intervalo) de 73 días de exposición (37 a 103) (consulte la Tabla 13). Los sujetos recibieron más del 95 % de la cantidad prescrita de infusiones profilácticas.

**Tabla 13: Tratamiento profiláctico con KOVALTRY en niños de 12 años o menos; exposición al tratamiento**

	Estudio 3	
	PTP de 0 a menos de 6 años (N = 25)	PTP de 6 a 12 años (N = 26)
Esquema de tratamiento <sup>a</sup> durante el estudio (6 meses) n (%)		
2 veces a la semana	9 (36 %)	13 (50 %)
3 veces a la semana o cada 2 días	16 (64 %)	13 (50 %)
Dosis profiláctica nominal por infusión, mediana (intervalo)	36.4 UI/kg (21–58 UI/kg)	31.8 UI/kg (22–50 UI/kg)

<sup>a</sup>Esquema de tratamiento al inicio del estudio. El estudio duró 6 meses.

En niños de 12 años o menos (n = 51), la mediana (IQR Q1; Q3) de la TAH en el plazo de 48 horas después de la infusión profiláctica fue 0 (0; 4) para todas las hemorragias, y 0 (0; 0) para las hemorragias espontáneas y articulares. La mediana (IQR Q1; Q3) de la TAH durante el tratamiento profiláctico, independiente del momento de la infusión, fue 1.9 (0; 6) para todas las hemorragias, 0 (0; 0) para las hemorragias espontáneas y 0 (0; 2) para las hemorragias articulares. La media de la TAH en el plazo de 48 horas después de la infusión profiláctica fue  $2.04 \pm 2.91$ . La media de la TAH en cualquier momento durante el esquema profiláctico fue  $3.75 \pm 4.98$ .

En ambos grupos etarios (0 a menos de 6 años y 6 a 12 años), la TAH para hemorragias espontáneas y hemorragias articulares en el plazo de 48 horas después del tratamiento profiláctico (mediana de la TAH [IQR Q1; Q3]) fue 0 (0; 0). La mediana (IQR Q1; Q3) de la cantidad anualizada de hemorragias espontáneas durante el tratamiento profiláctico, independiente del momento de la infusión, fue 0 (0; 0). La mediana (IQR Q1; Q3) de la cantidad anualizada de hemorragias articulares durante el tratamiento profiláctico, independiente del momento de la infusión, fue 0 (0; 1.9) en el grupo de edad de 0 a menos de 6 años y 0 (0; 2.1) en el grupo de edad de 6 a 12 años (consulte la Tabla 14).

La mayoría (32/53) de las hemorragias que ocurrieron en un plazo de 48 horas después de recibir una infusión profiláctica previa estuvieron relacionadas con un traumatismo. Veintitrés (45.1 %) sujetos notificaron no haber tenido ninguna hemorragia durante el período de 6 meses de la profilaxis.

**Tabla 14: TAH en niños de 12 años o menos**

	Estudio 3			
	PTP de 0 a menos de 6 años (N = 25)		PTP de 6 a 12 años (N = 26)	
	En el plazo de 48 horas después del tratamiento profiláctico	Durante el tratamiento profiláctico <sup>b</sup>	En el plazo de 48 horas después del tratamiento profiláctico	Durante el tratamiento profiláctico <sup>b</sup>
Mediana de la TAH (IQR <sup>a</sup> Q1; Q3) para todas las hemorragias	1.9 (0.0; 4.0)	2.0 (0.0; 6.0)	0.0 (0.0; 2.0)	0.9 (0.0; 5.8)
Cantidad de sujetos con ningún episodio hemorrágico (%)	10 (40 %)		13 (50 %)	

<sup>a</sup>IQR = Amplitud intercuartílica

<sup>b</sup>Independiente del momento de la infusión

## 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

### Presentación

KOVALTRY se encuentra disponible en forma de polvo liofilizado envasado en viales de vidrio de un solo uso, un vial por caja. Se suministra con un adaptador de vial estéril dotado de un filtro de 15 micrómetros y una jeringuilla con cilindro de vidrio precargada con diluyente, que conjuntamente actúan como un sistema de reconstitución sin aguja. La jeringuilla de diluyente precargada contiene agua estéril para inyectables, USP. En la caja también se incluye un equipo de administración. Tamaños disponibles:



Concentración nominal (UI)	Diluyente (ml)	Número NDC del kit	Código de color
250	2.5	0026-3821-25	Azul
500	2.5	0026-3822-25	Verde
1000	2.5	0026-3824-25	Rojo
2000	5.0	0026-3826-50	Amarillo
3000	5.0	0026-3828-50	Gris

La actividad efectiva del factor VIII en UI se indica en la etiqueta de cada vial de KOVALTRY.

El vial del producto y la jeringuilla de diluyente no están fabricados con látex de caucho natural.

### Conservación y manipulación

#### *Producto como se envasa para la venta*

- Conserve KOVALTRY a temperaturas entre +2 y +8 °C (36 a 46 °F) hasta por 30 meses a partir de la fecha de fabricación. No lo congele. Dentro de ese intervalo, KOVALTRY puede guardarse por un solo período de hasta 12 meses a temperaturas de hasta +25 °C o 77 °F.
- Anote en la caja del producto sin abrir la fecha en que comenzó la conservación a temperatura ambiente. Una vez guardado a temperatura ambiente, el producto no debe volver a guardarse en el refrigerador. Así, el producto se vence después de haber sido conservado a temperatura ambiente durante 12 meses, o después de la fecha de caducidad indicada en el vial del producto (lo que ocurra primero).
- No use KOVALTRY después de la fecha de caducidad indicada en el vial.
- Proteja KOVALTRY de la exposición extrema a la luz y mantenga el vial con el polvo liofilizado en la caja antes de usarlo.

#### *Producto después de la reconstitución*

- Administre KOVALTRY reconstituido lo antes posible. También puede guardarlo a temperatura ambiente durante no más de 3 horas.
- No use la solución reconstituida de KOVALTRY si está turbia o contiene partículas.
- Use el equipo de administración proporcionado.

## **17 INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE**

- Aconseje al paciente que lea la información sobre el producto para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente e instrucciones de uso).
- Podrían producirse reacciones de hipersensibilidad con KOVALTRY [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. Advierta a los pacientes sobre los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad (como opresión en el pecho o la garganta, mareos, hipotensión leve y náuseas durante la infusión) que pueden progresar hasta la anafilaxia. Aconseje a los pacientes que dejen de usar el producto si presentan estos síntomas y que obtengan tratamiento de emergencia de inmediato con medidas de reanimación tales como la administración de epinefrina y oxígeno.
- En cualquier momento del tratamiento de un paciente con hemofilia A pueden formarse inhibidores [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su médico o centro de tratamiento para su posterior tratamiento y/o evaluación si presentan una falta de respuesta clínica al tratamiento de reposición del factor VIII, ya que esto puede ser una manifestación de un inhibidor.
- Explique a los pacientes que deben desechar todo el material, incluido cualquier producto sin usar, en un recipiente adecuado.
- Aconseje a los pacientes que consulten con su proveedor de atención médica antes de viajar. Asimismo, aconséjeles que al viajar lleven consigo una cantidad suficiente de KOVALTRY que les permita cumplir con su esquema de tratamiento vigente.

## **Información sobre el producto para pacientes aprobada por la FDA**

### **Información para el paciente**

#### **KOVALTRY**

##### **Factor antihemofílico (recombinante)**

Este folleto resume la información de importancia sobre KOVALTRY con adaptador de vial. Léalo atentamente antes de usar este medicamento. Esta información no reemplaza la consulta con su proveedor de atención médica ni tampoco incluye toda la información importante sobre KOVALTRY. Si tiene alguna pregunta después de leer esta información, consulte con su proveedor de atención médica.

**No intente autoadministrarse la infusión a menos que su proveedor de atención médica o centro de hemofilia le hayan enseñado cómo hacerlo.**

#### **¿Qué es KOVALTRY?**

KOVALTRY es un medicamento usado para reponer el factor de coagulación (factor VIII o factor antihemofílico) que falta en las personas que padecen hemofilia A (llamada también hemofilia “clásica”). La hemofilia A es un trastorno hemorrágico hereditario que impide que la sangre se coagule normalmente.

KOVALTRY se usa para tratar y controlar las hemorragias en adultos y niños con hemofilia A. Su proveedor de atención médica le puede administrar KOVALTRY cuando se someta a una operación. KOVALTRY puede reducir la cantidad de episodios hemorrágicos en adultos y niños con hemofilia A cuando se usa regularmente (profilaxis). KOVALTRY puede reducir el riesgo de daño articular en los niños que no tenían daño articular anteriormente.

KOVALTRY no se usa para tratar la enfermedad de von Willebrand.

#### **¿Quiénes no deben usar KOVALTRY?**

No debe usar KOVALTRY si

- le tiene alergia a los roedores (como ratones y hámsteres);
- le tiene alergia a cualquiera de los ingredientes de KOVALTRY.

#### **¿Qué debo informar a mi proveedor de atención médica antes de usar KOVALTRY?**

- Informe a su proveedor de atención médica acerca de todas las afecciones que tenga.
- Informe a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico sobre todos los medicamentos que utilice, incluidos todos los medicamentos recetados y no recetados, como por ejemplo medicamentos de venta libre, suplementos o remedios a base de hierbas.
- Informe a su proveedor de atención médica si le han dicho que tiene o que corre el riesgo de presentar una enfermedad del corazón.
- Informe a su proveedor de atención médica si le han dicho que tiene inhibidores del factor VIII (porque en este caso es posible que KOVALTRY no le surta efecto).

#### **¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de KOVALTRY?**

Los efectos secundarios frecuentes de KOVALTRY son dolor de cabeza, fiebre y sarpullido con picazón.

Pueden ocurrir reacciones alérgicas con KOVALTRY. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato e interrumpa su tratamiento si presenta opresión en el pecho o la garganta, mareos, disminución de la presión arterial y náuseas.

También es posible que su organismo forme anticuerpos, llamados “inhibidores”, contra KOVALTRY, que podrían impedir que KOVALTRY actúe debidamente. Consulte con su proveedor de atención médica para asegurarse de que le den seguimiento atentamente con análisis de sangre para poder detectar la aparición de inhibidores del factor VIII.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios que pueden surgir con KOVALTRY. Puede pedir a su proveedor de atención médica información redactada para profesionales de la salud.

Informe a su proveedor de atención médica de cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

### ¿Cuáles son las presentaciones de KOVALTRY?

KOVALTRY con 2.5 ml o 5 ml de agua estéril para inyectables viene en cinco presentaciones distintas etiquetadas como unidades internacionales (UI): 250, 500, 1000, 2000 y 3000 UI. Las cinco concentraciones tienen los siguientes códigos de colores:

Azul	250 UI con 2.5 ml de agua estéril para inyectables
Verde	500 UI con 2.5 ml de agua estéril para inyectables
Rojo	1000 UI con 2.5 ml de agua estéril para inyectables
Amarillo	2000 UI con 5 ml de agua estéril para inyectables
Gris	3000 UI con 5 ml de agua estéril para inyectables

### ¿Cómo debo conservar KOVALTRY?

No congele KOVALTRY.

Conserve KOVALTRY a temperaturas entre +2 y +8 °C (36 a 46 °F) hasta por 30 meses a partir de la fecha de fabricación. Dentro de ese intervalo, KOVALTRY puede guardarse por un período de hasta 12 meses a temperaturas de hasta +25 °C o 77 °F.

Anote claramente en la caja del producto sin abrir la fecha en que comenzó la conservación a temperatura ambiente. Una vez guardado a temperatura ambiente, el producto no debe volver a guardarse en el refrigerador. Así, el producto se vence después de haber sido conservado a temperatura ambiente durante 12 meses, o después de la fecha de caducidad indicada en el vial del producto (lo que ocurra primero). Conserve los viales en su caja original y protéjalos de la exposición extrema a la luz.

Administre KOVALTRY reconstituido lo antes posible. También puede guardarlo a temperatura ambiente durante no más de 3 horas.

Deseche todo KOVALTRY no usado después de la fecha de caducidad.

No use KOVALTRY reconstituido si no está transparente.

### ¿Qué más debo saber sobre KOVALTRY y la hemofilia A?

En los niños pequeños puede ser difícil encontrar las venas para las inyecciones. Si se requieren inyecciones frecuentes, su proveedor de atención médica podría proponer la colocación quirúrgica de un dispositivo debajo de la piel para facilitar el acceso al torrente sanguíneo. Esos dispositivos pueden causar infecciones.

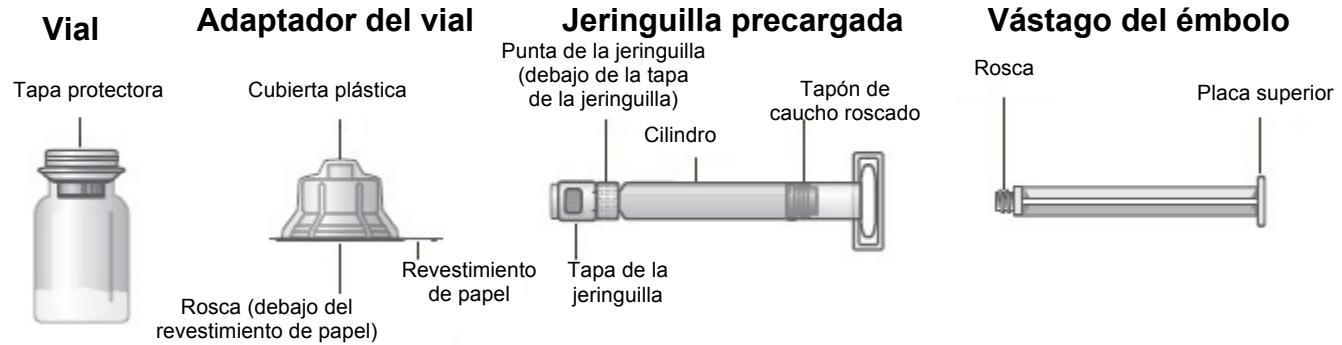
A veces los medicamentos se recetan para fines distintos de los enunciados aquí. No use KOVALTRY para tratar una afección para la que no haya sido recetado. No comparta KOVALTRY con otras personas, ni siquiera si tienen los mismos síntomas que usted.

Este folleto resume la información más importante acerca de KOVALTRY. Si desea más información, hable con su proveedor de atención médica. Puede solicitar a su proveedor de atención médica o farmacéutico que le proporcione información sobre KOVALTRY redactada para profesionales de la salud.

## Instrucciones de uso

### KOVALTRY

#### Factor antihemofílico (recombinante)



**No intente autoadministrarse la infusión a menos que su proveedor de atención médica o centro de hemofilia le hayan enseñado cómo hacerlo.**

Siga siempre las instrucciones específicas que le dé su proveedor de atención médica. Los pasos que se indican a continuación son pautas generales para usar KOVALTRY. Si tiene dudas acerca de los procedimientos, llame a su proveedor de atención médica antes de usarlo.

Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si la hemorragia no se detiene después de usar KOVALTRY.

Su proveedor de atención médica le recetará la dosis que usted debe recibir.

Es posible que su proveedor de atención médica tenga que hacer análisis de sangre de vez en cuando.

Hable con su proveedor de atención médica antes de viajar. Planifique llevar consigo suficiente KOVALTRY para su tratamiento durante ese tiempo.



Lea las instrucciones detalladas que aparecen a continuación para reconstituir KOVALTRY con adaptador de vial. Siga el folleto con instrucciones específicas para la infusión que se incluye con el equipo de infusión provisto.


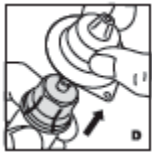

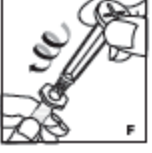
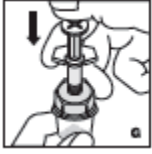
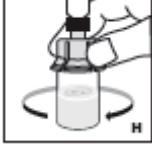



Manipule KOVALTRY con cuidado. Deseche todos los materiales, incluido cualquier sobrante del KOVALTRY reconstituido, en un recipiente adecuado.

#### Reconstitución

Trabaje siempre sobre una superficie limpia y lávese las manos antes de realizar el siguiente procedimiento. Utilice únicamente los componentes para reconstitución y administración que se suministran con cada envase de KOVALTRY. Si un envase está abierto o dañado, no utilice ese componente. Si no se pueden utilizar esos componentes, comuníquese con su proveedor de atención médica.

Prepare una superficie plana y limpia, y reúna todos los materiales necesarios para la infusión.

1. Entibie en sus manos la jeringuilla con diluyente sin abrir y el vial del concentrado hasta una temperatura que no supere los 37 °C o 99 °F.	
2. Quite la tapa protectora del vial (A). Limpie asépticamente el tapón de caucho con alcohol, con cuidado para evitar manipularlo.	
3. Coloque el vial del producto sobre una superficie firme antideslizante. Despegue el revestimiento de papel de la cubierta plástica del adaptador del vial. <u>No saque el adaptador de la cubierta plástica.</u> Sujete la cubierta del adaptador, colóquela sobre el vial del producto y presiónela firmemente (B). El adaptador se encajará sobre la tapa del vial. <u>No quite la cubierta del adaptador en este paso.</u>	

<p>4. Sostenga la jeringuilla por el cilindro mientras le quita la tapa a la punta (C). <u>No toque la punta de la jeringuilla con la mano ni con ninguna superficie.</u> Deje la jeringuilla a un lado para utilizarla posteriormente.</p>	
<p>5. A continuación retire la cubierta plástica del adaptador y deséchela (D).</p>	
<p>6. Enrosque la jeringuilla precargada en el adaptador del vial girándola en el sentido de las agujas del reloj (E).</p>	
<p>7. Retire el émbolo de plástico transparente de la caja. Sujete el vástago del émbolo por la placa superior. <u>Evite tocar los lados y las roscas del vástago del émbolo.</u> Enrosque el vástago del émbolo en el sentido de las agujas del reloj para introducirlo en el tapón roscado de caucho de la jeringuilla precargada (F).</p>	
<p>8. Inyecte el diluyente empujando <u>lentamente</u> el émbolo (G).</p>	
<p>9. Agite suavemente el vial con un movimiento circular hasta que se disuelva todo el polvo presente en todas las paredes (H). <u>No sacuda el vial.</u> Asegúrese de que el polvo se disuelva totalmente. <u>No use la solución si contiene partículas visibles o está turbia.</u></p>	
<p>10. Empuje el émbolo para volver a introducir todo el aire al vial. A continuación, mientras mantiene oprimido el émbolo, ponga de cabeza (invierta) el vial con la jeringuilla, de forma que ahora el vial esté por encima de la jeringuilla (I).</p>	
<p>11. Extraiga toda la solución al interior de la jeringuilla tirando del vástago del émbolo lentamente y con suavidad (J). Incline el vial a un lado y hacia atrás para asegurarse de que toda la solución haya pasado por la abertura grande del tapón de caucho y entrado en la jeringuilla. Extraiga tanto aire como sea posible antes de sacar la jeringuilla del vial empujando lenta y cuidadosamente el aire de vuelta al vial.</p>	
<p>12. Desenrosque del adaptador del vial la jeringuilla con el vástago del émbolo, girándola en sentido contrario al de las agujas del reloj. Conecte la jeringuilla al equipo de administración proporcionado e inyecte su contenido por vía intravenosa (K). NOTA: Siga las instrucciones del equipo de infusión proporcionado.</p>	

### Mezclas

Si la dosis requiere más de un vial, reconstituya cada vial como se explicó anteriormente con la jeringuilla de diluyente suministrada. Para combinar el contenido de los viales, use una jeringuilla plástica más grande (no suministrada) a fin de mezclar la solución en la jeringuilla, y administre de la manera habitual.

### Velocidad de administración

Generalmente, se puede administrar por infusión toda la dosis de KOVALTRY en un lapso de 1 a 15 minutos. Su proveedor de atención médica determinará la velocidad de administración que sea mejor para usted.

### **Recursos de Bayer disponibles para el paciente:**

Para notificar reacciones adversas, llame a Bayer Medical Communications al 1-888-84-BAYER (1-888-842-2937)

Para recibir información adicional sobre el producto, llame al departamento de atención al cliente de KOVALTRY al 1-888-606-3780.

Línea de AYUDA de Bayer Reimbursement 1-800-288-8374

Para obtener más información, visite [www.KOVALTRY-us.com](http://www.KOVALTRY-us.com)

Bayer HealthCare LLC  
Whippany, NJ 07981 EE. UU.

Licencia de EE. UU n.º 8

6907500M2S