



KOVALTRY

Factor VIII Antihemofílico (Recombinante) 250 UI, 500 UI, 1000 UI

DCI: Octocog alfa

Versión 05 Aprobado en US FDA

FICHA TÉCNICA

1 INDICACIONES Y USO

KOVALTRY, Kovaltry Factor antihemofílico (recombinante) (rFVIII), es un concentrado de Factor VIII recombinante, de longitud completa, derivado de una secuencia de ADN humano, indicado para su uso en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del Factor VIII) para:

- Tratamiento a petición y control de los episodios hemorrágicos
- Manejo perioperatorio de la hemorragia
- Profilaxis de rutina para disminuir la frecuencia de los episodios hemorrágicos

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

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Exclusivamente para uso intravenoso posterior a la reconstitución.

2.1 Dosis

- La posología y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del Factor VIII, la ubicación y grado de la hemorragia y el estado clínico del paciente. El control cuidadoso de la terapia de reemplazo es especialmente importante 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 (IS) vigente de la OMS (Organización Mundial de la Salud) define una UI para el concentrado de Factor VIII.
- La asignación de potencia para KOVALTRY se determina usando un ensayo de sustrato cromogénico. Un estudio de campo en el que participaron 41 laboratorios clínicos de todo el mundo midió las recuperaciones de KOVALTRY adicionado al plasma hemofílico. Los resultados del estudio de campo indicaron que la actividad del Factor VIII de KOVALTRY puede medirse con precisión en el plasma utilizando un ensayo de coagulación de una etapa o bien un ensayo de sustrato cromogénico de conformidad con los métodos de rutina del laboratorio de pruebas.
- La dosis requerida para obtener un nivel deseado del Factor VIII, expresado como UI/dL (o % de lo normal), puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

Dosis requerida (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del Factor VIII (% de lo normal o UI/dL) x recíproco de la recuperación esperada/observada (por ejemplo, 0.5 para una recuperación de 2 UI/dL por UI/kg)

El aumento máximo previsto *in vivo* del nivel del Factor VIII, expresado como UI/dL (o % de lo normal), puede calcularse utilizando la siguiente fórmula:

Aumento calculado del Factor VIII (UI/dL o % de lo normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dL por UI/kg)

Ejemplos (suponiendo que el Factor VIII inicial del paciente es <1 %):

1. Se requiere un máximo del 50 % en un niño de 20 kg. En esta situación, la dosis requerida de KOVALTRY sería de 20 kg x 50 UI/dL x 0.5 % (para una recuperación de 2 UI/dL por UI/kg) = 500 UI

2. Se espera que una dosis de 2000 UI de KOVALTRY administrada a un paciente de 50 kg resulte en un aumento del Factor VIII, posterior a la infusión, de 2000 UI / 50 kg (peso corporal) x 2 UI/dL por UI/kg = 80 UI/dL (80 % de lo normal)

- Ajustar la dosis a la respuesta clínica del paciente. Los pacientes pueden variar en sus respuestas farmacocinéticas (por ejemplo, vida media, recuperación gradual) y clínicas a KOVALTRY.

Tratamiento a petición y control de los episodios hemorrágicos

En la [Tabla 1](#) se presenta una guía para la administración de dosis de KOVALTRY para el tratamiento a petición y el control de los episodios hemorrágicos. El objetivo del tratamiento es mantener un nivel plasmático de actividad del Factor VIII que alcance o supere los niveles plasmáticos (en % de lo normal o en UI/dL) indicados en la [Tabla 1](#).

Tabla 1: Administración de dosis para el control de los episodios hemorrágicos

Grado de la hemorragia	Nivel requerido de Factor VIII (UI/dL o % de lo normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor (hemartrosis temprana, hemorragias musculares y orales menores)	20-40	Repetir cada 12-24 horas	Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se considere resuelto en función del dolor o hasta la cicatrización de la herida.
Moderada (Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma)	30-60	Repetir cada 12-24 horas	3 a 4 días o más hasta que se resuelvan el dolor y la discapacidad aguda
Mayor (hemorragias intracraneales, intrabdominales o intratorácicas, hemorragia gastrointestinal, hemorragia en el sistema nervioso central, hemorragia en los espacios retrofaríngeo o retroperitoneal, o en la vaina del psoas ilíaco, hemorragias que ponen en peligro la vida o las extremidades)	60-100	Repetir cada 8-24 horas	Hasta que se resuelva la hemorragia

Manejo perioperatorio de la hemorragia

En la [Tabla 2](#) se proporciona una guía para la administración de dosis de KOVALTRY durante una cirugía (manejo perioperatorio). El objetivo del tratamiento es mantener un nivel plasmático de actividad del Factor VIII que alcance o supere los niveles plasmáticos (en % de lo normal o en UI/dL) indicados en la [Tabla 2](#). Durante una cirugía mayor, se recomienda encarecidamente el monitoreo con pruebas de laboratorio adecuadas, incluidos los ensayos en serie de la actividad del Factor VIII [*véase Advertencias y precauciones (5.5)*].

Tabla 2: Administración de dosis para el manejo perioperatorio

Tipo de cirugía	Nivel requerido de Factor VIII (UI/dL o % de lo normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor (como la extracción dental)	30-60 (pre y posoperatorio)	Repetir cada 24 horas	Al menos 1 día hasta que se logre la cicatrización de la herida.
Mayor (como la cirugía intracraneal, intrabdominal, intratorácica o artroplastia)	80-100 (pre y posoperatorio)	Repetir cada 8- 24 horas	Hasta que se complete la cicatrización de la herida, después se continúa con el tratamiento durante al menos otros 7 días para mantener la actividad del Factor VIII entre el 30 y el 60 % (UI/dL)

Profilaxis de rutina

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

2.2 Preparación y reconstitución

- Reconstituya y administre KOVALTRY con los componentes proporcionados en cada empaque. Si alguno de los componentes del empaque está abierto o dañado, no use ese componente.

Los procedimientos que se indican a continuación se proporcionan como directrices generales para la reconstitución de KOVALTRY utilizando el adaptador de vial estéril con un filtro de 15 micrómetros y una jeringa precargada con diluyente, que en conjunto sirven como un sistema alternativo de reconstitución sin aguja.


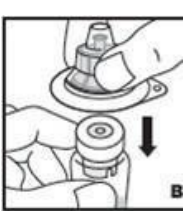

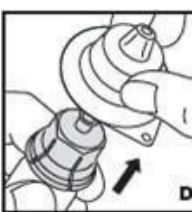
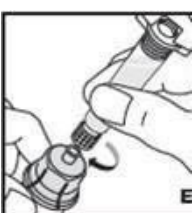
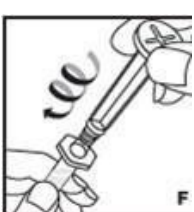
Pruebas de usabilidad del adaptador de vial

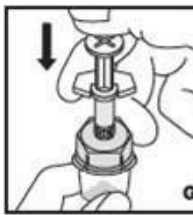
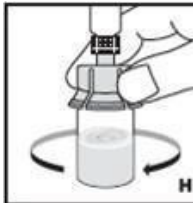
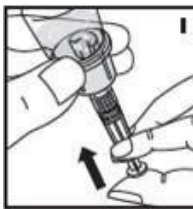
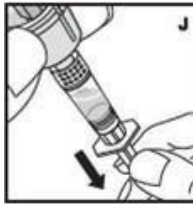
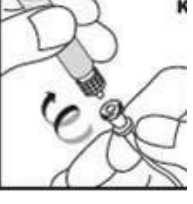
Se realizaron pruebas de usabilidad con 60 usuarios, entre ellos 15 pacientes pediátricos con hemofilia A (entre los 10 y 17 años de edad), 15 pacientes adultos con hemofilia A (≥ 18 años de edad), 15 cuidadores y 15 profesionales sanitarios. Para imitar las condiciones de la vida real, los pacientes pediátricos y adultos, y los cuidadores recibieron una capacitación mínima, que consistía en que los participantes realizaran una reconstitución supervisada y posteriormente una única reconstitución sin ayuda. En este estudio, no se capacitó a los profesionales sanitarios, pero podían aprender el procedimiento a partir de las Instrucciones de uso proporcionadas. Todos los participantes fueron capaces de usar con éxito y de forma segura el adaptador de vial para la reconstitución.

Reconstitución

- Trabaje sobre una superficie limpia y lávese bien las manos con agua tibia y jabón antes de realizar los procedimientos.

- Reconstituya KOVALTRY con los componentes suministrados en cada empaque. Si alguno de los componentes del empaque está abierto o dañado, no use ese componente.
- Filtre el producto reconstituido para eliminar posibles partículas extrañas en la solución. El filtrado se logra utilizando el adaptador de vial.

<p>1. Caliente en sus manos tanto el vial de KOVALTRY como la jeringa precargada con diluyente sin abrir a una temperatura agradable (no exceda los 37 °C o 99 °F).</p>	
<p>2. Retire la tapa protectora del vial (A). Limpie asépticamente el tapón de goma con un hisopo de alcohol estéril, teniendo cuidado de no manipular el tapón de goma.</p>	
<p>3. Coloque el vial del producto en una superficie firme y antideslizante. Desprenda la cubierta de papel de la carcasa de plástico del adaptador de vial. <u>No retire el adaptador de la carcasa de plástico.</u> Sujetando la carcasa del adaptador, colóquela sobre el vial del producto y presione firmemente hacia abajo (B). El adaptador encajará en la tapa del vial. <u>No retire la carcasa del adaptador en este paso.</u></p>	
<p>3. Sosteniendo la jeringa por el cilindro, desprenda la tapa de la punta de la jeringa (C). <u>No toque la punta de la jeringa con la mano ni con cualquier superficie.</u> Deje la jeringa a un lado para usarla más tarde.</p>	
<p>5. Ahora retire y deseche la carcasa de plástico del adaptador (D).</p>	
<p>6. Acople la jeringa precargada a la rosca del adaptador de vial girando en sentido de las manecillas del reloj (E).</p>	
<p>7. Saque el émbolo de plástico transparente de la caja. Sujete el émbolo por la placa superior. <u>Evite tocar los lados y las roscas del émbolo.</u> Fije el émbolo girándolo en sentido de las manecillas del reloj en el tapón de goma roscado de la jeringa precargada (F).</p>	

<p>8. Inyecte el diluyente <u>lentamente</u> empujando el émbolo hacia abajo (G).</p>	
<p>9. Gire suavemente el vial hasta que se disuelva todo el polvo en todos los lados del vial (H). <u>No agite el vial.</u> Asegúrese de que todo el polvo esté completamente disuelto. No lo utilice si la solución contiene partículas visibles o está turbia.</p>	
<p>10. Presione el émbolo para regresar todo el aire al vial. Luego, mientras mantiene el émbolo hacia abajo, gire de cabeza (invierta) el vial con la jeringa para que el vial esté ahora por encima de la jeringa (I).</p>	
<p>11. Saque toda la solución para transferirla a la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lenta y suavemente (J). Incline el vial hacia un lado y hacia atrás para asegurarse de que toda la solución se concentre cerca de la apertura grande del tapón de goma y se extraiga con la jeringa. Retire la mayor cantidad de aire posible antes de desmontar la jeringa del vial, empujando lenta y cuidadosamente el aire de vuelta al vial.</p>	
<p>12. Separe la jeringa con émbolo del adaptador de vial girando en sentido contrario a las manecillas del reloj. Acople la jeringa al equipo de administración suministrado e inyecte por vía intravenosa (K).</p> <p><u>Nota:</u> siga las instrucciones correspondientes al equipo de infusión proporcionado.</p>	

Combinación

Si la dosis requiere más de un vial, reconstituya cada vial como se describió anteriormente con la jeringa con diluyente proporcionada. Utilice una jeringa de plástico más grande (no suministrada) para combinar el contenido de los viales en la jeringa.

2.3 Administración

Exclusivamente para uso intravenoso.

- Inspeccione visualmente KOVALTRY reconstituido en busca de partículas extrañas y cambios de coloración antes de su administración. No lo use si observa alguna partícula extraña o cambio de coloración.
- Administre KOVALTRY reconstituido lo antes posible. De lo contrario, almacénelo a temperatura ambiente durante no más de 3 horas.
- Infunda KOVALTRY por vía intravenosa durante un periodo de 1 a 15 minutos. Ajuste la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente individual.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

KOVALTRY está disponible como polvo 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 contiene una declaración en la etiqueta con la potencia real del Factor VIII, expresada en UI y determinada utilizando un ensayo de sustrato cromogénico. Esta asignación de potencia emplea un estándar de concentrado del Factor VIII al que se hace referencia en la Norma internacional vigente de la OMS correspondiente a concentrados del Factor VIII y se evalúa mediante una metodología adecuada para garantizar la exactitud de los resultados.

4 CONTRAINDICACIONES

KOVALTRY está contraindicado en pacientes que tienen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los excipientes o a las proteínas de ratón o de hámster [véase Descripción (11)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxis, son posibles con KOVALTRY. Los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, que pueden evolucionar hasta la anafilaxis, pueden incluir sensación de opresión en el pecho o la garganta, mareos, hipotensión leve y náuseas. Interrumpa KOVALTRY si se presentan síntomas y busque un tratamiento de emergencia inmediato.

KOVALTRY puede contener cantidades traza de proteínas de ratón y de hámster [véase Descripción (11)]. Los pacientes tratados con este producto pueden desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas de mamíferos no humanos.

5.2 Anticuerpos neutralizantes

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede producirse después de la administración de KOVALTRY. Los pacientes no tratados previamente (PNTP) corren un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores con cualquiera de los productos de Factor VIII [véase Reacciones adversas (6.1)]. Monitoree cuidadosamente a los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del Factor VIII, mediante las observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad del Factor VIII o si las hemorragias no se controlan según lo esperado con la dosis administrada, se debe sospechar la presencia de un inhibidor (anticuerpo neutralizante) [véase Advertencias y precauciones (5.5)].

5.3 Factores de riesgo cardiovascular

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos una vez que la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el Factor VIII.

5.4 Infecciones relacionadas con el catéter

Es posible que se observen infecciones relacionadas con el catéter cuando se administra KOVALTRY a través de dispositivos de acceso venoso central (DAVC). Estas infecciones no se han asociado con el producto en sí.

5.5 Pruebas de laboratorio para monitoreo

- Monitoree los niveles plasmáticos de actividad del Factor VIII utilizando una prueba validada para confirmar que se hayan alcanzado y mantenido los niveles adecuados del Factor VIII [véase Posología y administración (2.1)].

- Monitoree para detectar el desarrollo de inhibidores del Factor VIII. Realice una prueba de Bethesda para la detección de inhibidores si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados del Factor VIII o si la hemorragia no se controla con la dosis prevista de KOVALTRY. Utilice las unidades de Bethesda (UB) para reportar los títulos de inhibidores.

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis, esto es considerado exento de sodio.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos ($\geq 5\%$) fueron inhibidores en pacientes no tratados previamente (PUP)/pacientes mínimamente tratados (MTP), pirexia, dolor de cabeza, prurito la pirexia, la cefalea y el exantema (véase la [Tabla 3](#)).

6.1 Experiencia en los estudios clínicos

Puesto que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y es posible que no se reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

El perfil de seguridad de KOVALTRY se evaluó en 236 (193 pacientes tratados previamente (PTP), 43 PUP/MTP), incluyendo 94 pacientes pediátricos <12 años de edad. El análisis de seguridad se realizó utilizando una base de datos agrupada de tres estudios clínicos abiertos, multicéntricos y prospectivos. La mediana del tiempo en estudio para la población de seguridad agrupada fue de 558 días con una mediana de 183 días de exposición (ED). La mayoría de los pacientes (N=201) acumuló ≥ 100 ED.

El total de días de exposición a KOVALTRY para todos los tratamientos, incluido el manejo perioperatorio, fue de 65029 EDs. Los sujetos que recibieron KOVALTRY para el manejo perioperatorio (n=5) con un periodo de tratamiento de 2 a 3 semanas y los que recibieron dosis únicas de KOVALTRY para estudios de FC (n=6) se excluyeron del análisis agrupado de seguridad. En la [Tabla 3](#) se mencionan las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños son similares a las de los adultos.

Tabla 3: Reacciones adversas en los PTP (N=236)

Clasificación por órganos y sistemas primaria del MedDRA Término preferente	Frecuencia N (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Linfadenopatía	2 (0.8 %, poco frecuente)
Trastornos cardiacos Palpitación	2 (0.8 %, poco frecuente)
Taquicardia sinusal	2 (0.8 %, poco frecuente)
Trastornos gastrointestinales Dolor abdominal	9 (3.8 %, frecuente)
Molestias abdominales	3 (1.3 %,

Dispepsia	frecuente) 4 (1.7 %, frecuente)
-----------	------------------------------------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Pirexia	22 (9.3 %, frecuente)
Molestias torácicas	2 (0.8 %, poco frecuente)
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	6 (2.5 %, frecuente)
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad	1 (0.4 %, poco frecuente)
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	3 (1.3 %, frecuente)
Disgeusia	1 (0.4 %, poco frecuente)
Cefalea	20 (8.5 %, frecuente)
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	5 (2.1 %, frecuente)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Dermatitis alérgica	2 (0.8 %, poco frecuente)
Prurito	6 (2.5 %, frecuente)
Exantema ^b	13 (5.5 %, frecuente)
Urticaria	1 (1.3 %, frecuente)
Trastornos vasculares	
Rubefacción	1 (0.4 %, poco frecuente)

^aIncluye la extravasación y los hematomas en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, prurito e inflamación.

^bIncluye exantema, exantema eritematoso, exantema pruriginoso y exantema vesicular

En los PTP (N=193), los inhibidores del Factor VIII se produjeron en 1 paciente con una frecuencia del 0.5% (1/193) y en los PUP/MTP (N=43) con una frecuencia del 54.8% (23/42); el análisis de los inhibidores se basó en 42 de los 43 PUP/MTP, ya que un paciente no era evaluable para el análisis de los inhibidores y, por tanto, se excluyó.

Inmunogenicidad

Todos los sujetos de los estudios clínicos se monitorearon para detectar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII mediante la prueba de Bethesda modificada, utilizando muestras de sangre obtenidas antes de la primera infusión de KOVALTRY, a intervalos definidos durante los estudios y en la consulta final del estudio.

Los estudios clínicos con KOVALTRY evaluaron un total de 204 pacientes pediátricos y adultos tratados, diagnosticados con hemofilia A grave (Factor VIII <1 %) con exposición previa a concentrados del Factor VIII \geq 50 ED.

Ningún PTP desarrolló anticuerpos neutralizantes contra el Factor VIII. Se registró un caso de inhibidor de título bajo transitorio (0.6 BU/mL) (título pico: 1.0 BU/mL) en un PTP de 13 años después de 549 ED concurrente con una infección aguda y anticuerpos anticardiolipina de tipo IgG positivos. La recuperación del Factor VIII fue normal (de 2.7 UI/dL por UI/kg), la tasa anualizada de hemorragias (TAH) fue de cero y no se requirió ningún cambio en el tratamiento.

En la fase principal del ensayo clínico en PUP/MTP, se detectaron inhibidores del factor VIII en 23 de 42 pacientes (54,8 %, IC del 95 %: 39 a 70 %) con una mediana (rango) de 9 (4-42) ED en el momento de la primera prueba de inhibidor positiva. De estos, 6 (14,3 %) pacientes tenían inhibidores de título bajo ($\leq 5,0$ BU) que continuaron con el tratamiento y tuvieron resultados negativos de inhibidores al final del estudio. En 17 (40,5%) pacientes que desarrollaron títulos altos de inhibidores ($> 5,0$ BU), se identificaron mutaciones de alto riesgo para el desarrollo de inhibidores en 12 (85,7%) de 14 pacientes con datos de mutaciones de FVIII disponibles).

La detección de la formación de anticuerpos depende de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia de positividad de anticuerpos (incluyendo los anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, entre ellos la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el momento de la recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, puede ser erróneo comparar la incidencia de anticuerpos contra KOVALTRY con la incidencia de anticuerpos contra otros productos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta ficha técnica.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de la siguiente dirección electrónica: farmacovigilancia.peru@bayer.com

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

No existen datos sobre el uso de KOVALTRY en mujeres embarazadas como para informar sobre un riesgo asociado con el medicamento. No se han realizado estudios de reproducción en animales usando KOVALTRY. Se desconoce si KOVALTRY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar a la capacidad de reproducción. KOVALTRY debe administrarse a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo calculado de anomalías congénitas graves y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4 % y del 15-20 %, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No hay información con respecto a la presencia de KOVALTRY en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del lactante se deben considerar junto con la necesidad clínica de KOVALTRY por parte de la madre y cualquier efecto adverso potencial en el lactante que pueda sufrir a causa de KOVALTRY o de la condición subyacente de la madre.

8.4 Uso pediátrico

Se han realizado estudios de seguridad y eficacia con KOVALTRY en 51 PTP pediátricos ≤ 12 años de edad y 43 PUP/MTP pediátricos < 6 años de edad [consulte Estudios clínicos (14)].

La depuración del Factor VIII ajustada al peso corporal en los niños ≤ 12 años de edad es mayor que en los adultos y adolescentes. Considere una administración de dosis más alta o más frecuente en los niños para equilibrar esta diferencia en la depuración [*véase Farmacología clínica (12.3)*].

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos con KOVALTRY no incluyeron a pacientes de 65 años o más para determinar si responden o no de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la experiencia clínica con otros productos de Factor VIII no ha identificado diferencias entre los pacientes geriátricos y los más jóvenes. Como en el caso de cualquier paciente que reciba Factor VIII recombinante, la selección de la dosis para un paciente geriátrico debe ser individualizada.

11 DESCRIPCIÓN

KOVALTRY, Factor antihemofílico (recombinante), es un polvo estéril, apirógeno, de color blanco a ligeramente amarillo para reconstitución, contenido en un vial de un solo uso. El producto final no

contiene ningún conservante. El producto reconstituido está indicado para su administración intravenosa. El producto está disponible en potencias nominales de 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI o 3000 UI; sin embargo, para cada concentración, la potencia real del Factor VIII valorado está impresa directamente en la etiqueta de cada vial. El sistema contenedor cierre consta de un vial de vidrio tipo I de 10 mL, sellado con un tapón gris de bromobutilo y un sello de aluminio con un tapón de plástico de fácil apertura y un adaptador de vial. El adaptador de vial se diseñó para conectarse con la jeringa precargada con diluyente con agua estéril para inyectables (sWFI). KOVALTRY está formulado con 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 80 ppm de polisorbato 80. El pH del producto reconstituido es de 6.6 a 7.0. La administración intravenosa de la sacarosa contenida en KOVALTRY no afectará el nivel de glucosa en la sangre.

El principio activo de KOVALTRY es la glucoproteína sin modificar del Factor VIII recombinante de longitud completa, formada por la secuencia de aminoácidos de origen humano. Las modificaciones postraduccionales son semejantes a las del Factor VIII endógeno, incluyendo los sitios de glucosilación y los sitios de sulfatación de tirosina. Los controles de fabricación y calidad garantizan que tanto el contenido de galactosa-alfa-1,3-galactosa (alfa-Gal) como el de ácido N-glucolilneuramínico (NGNA) estén por debajo del límite de detección del 1 % establecido para cada método analítico.

KOVALTRY se produce mediante una línea celular de riñón de cría de hámster (BHK) genéticamente modificada en la que se introdujo el gen humano del Factor VIII junto con el gen humano de la proteína de choque térmico 70 (HSP 70). La HSP 70 es una proteína intracelular que mejora el plegamiento adecuado de la proteína de Factor VIII. Si bien KOVALTRY y Kogenate FS tienen la misma cadena principal de proteínas, las materias primas de origen humano y animal no se adicionan a los procesos de cultivo celular, purificación o formulación de KOVALTRY. En el proceso de fabricación de KOVALTRY, el Factor VIII recombinante se segrega en el medio de cultivo celular y se purifica de las impurezas relacionadas con el proceso y el producto mediante una serie de etapas de cromatografía y filtración. El proceso de producción incorpora dos etapas dedicadas a la depuración vírica: (1) una etapa de tratamiento con detergente para la inactivación y (2) una etapa de filtración con filtro de 20 nanómetros para la eliminación de virus y posibles agregados de proteínas.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

KOVALTRY reemplaza temporalmente al Factor VIII de coagulación faltante, el cual es necesario para una hemostasia eficaz.

12.2 Farmacodinamia

El tiempo de coagulación del plasma, medido a través del tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT), se prolonga en los pacientes con hemofilia A. El tratamiento con KOVALTRY normaliza el aPTT.

12.3 Farmacocinética

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

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos [media aritmética ± DE] para KOVALTRY (dosis de 50 UI/kg), ensayo de coagulación de una etapa

Parámetro [unidad]	De 12 a 17 años (N=5)	≥18 años (N=21)
ABC [UI*h/dL]	1013.9 ± 286.8	1601.3 ± 520.0
C _{máx} [UI/dL]	91.7 ± 28.7	99.7 ± 14.9
t _½ [h]	11.7 ± 1.11	14.3 ± 3.7
MRT _{IV} [h]	16.1 ± 0.8	19.8 ± 5.7
V _{ss} [dL/kg]	0.85 ± 0.24	0.63 ± 0.11
CL [dL/h/kg]	0.053 ± 0.017	0.035 ± 0.012

ABC: área bajo la curva

C_{máx}: concentración plasmática máxima del fármaco después de una dosis única t_{1/2}: vida media terminal

MRT_{IV}: tiempo medio de residencia después de una administración intravenosa

V_{ss}: volumen de distribución aparente en estado de equilibrio

CL = depuración

Los parámetros FC de KOVALTRY correspondientes a los sujetos en los grupos etarios se muestran en la [Tabla 5](#). En general, los niños <12 años de edad mostraron concentraciones plasmáticas más bajas cuando se compararon con los PTP pediátricos ≥12 años de edad.

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

Parámetro [unidad]	De 0 a <2 años (N=4)	De 2 a <6 años (N=6)	De 6 a <12 años (N=10) ^b	De 12 a 17 años (N=5)	≥18 años (N=21)
ABC [UI*h/dL]	1232.5 ± 581.3	1484.8 ± 411.3 ^a	1214.5 ± 395.1	1572.0 ± 448.0	2103.4 ± 702.8
C _{máx} [UI/dL]	96.1 ± 20.4	83.3 ± 28.7	81.6 ± 17.8	132.5 ± 46.3	133.1 ± 20.4
t _½ [h]	9.6 ± 3.1	12.2 ± 3.1 ^a	12.0 ± 2.1	14.4 ± 5.5	14.2 ± 3.5
MRT _{IV} [h]	14.1 ± 4.7	17.9 ± 4.1 ^a	17.8 ± 2.9	19.8 ± 5.8	19.9 ± 4.9
V _{ss} [dL/kg]	0.63 ± 0.18	0.60 ± 0.15 ^a	0.79 ± 0.23	0.71 ± 0.39	0.50 ± 0.11
CL [dL/h/kg]	0.050 ± 0.024	0.034 ± 0.011 ^a	0.045 ± 0.016	0.034 ± 0.010	0.027 ± 0.010

^a n=5

^b Se excluyó a un sujeto considerado como valor FC atípico

El análisis de recuperación gradual después de 6 meses de tratamiento profiláctico produjo resultados comparables con la recuperación gradual después de la primera dosis (véase la [Tabla 6](#)).

Tabla 6: Recuperación gradual en PTP

	De 0 a <6 años N=25	De 6 a 12 años N=25	≥12 años N=115
Resultados del ensayo de sustrato cromogénico ^a			
Mediana (Q1; Q3) (UI/dL por UI/kg)	1.6 (1.3;1.9)	1.7 (1.4; 2.0)	2.3 (1.8; 2.6)
Resultados del ensayo de una etapa ^a			
Mediana (Q1; Q3) (UI/dL por UI/kg)	-	-	2.2 (1.8; 2.4)

^a Al inicio del estudio

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno de KOVALTRY ni otros estudios para determinar los efectos de KOVALTRY en la fertilidad.

KOVALTRY dio resultados negativos en la prueba de genotoxicidad *in vitro* modificada (ensayo de mutación y de aberración cromosómica en mamíferos con células de linfoma de ratón). Se espera que KOVALTRY no tenga potencial mutágeno.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y eficacia de KOVALTRY para el tratamiento a petición y el control de los episodios hemorrágicos, el manejo perioperatorio de las hemorragias y la profilaxis de rutina en sujetos con hemofilia A grave (<1 % de Factor VIII) se evaluó en tres estudios clínicos internacionales (incluyendo a los EE. UU.). Los sujetos inmunocompetentes con hemofilia A grave (actividad del Factor VIII ≤1 %) y sin antecedentes de inhibidores del Factor VIII fueron elegibles para los estudios.

Estudio 1: un estudio abierto, multicéntrico, cruzado y no controlado en PTP adolescentes y adultos (edad de ≥12 años a <65 años) (≥150 ED) que evaluó la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de KOVALTRY en la profilaxis de rutina y en el manejo perioperatorio de hemorragias (véase la [Tabla 7](#)). La variable de eficacia primaria fue la TAH. El esquema profiláctico era de 20 a 50 UI/kg dos o tres veces por semana, en el que la frecuencia de la administración de dosis se asignó por el investigador en función de las necesidades individuales del paciente.

Estudio 2: un estudio abierto, multicéntrico, cruzado, no controlado y aleatorizado en PTP adolescentes y adultos (edad de ≥12 años a <65 años) (≥150 ED) que evaluó la superioridad de la profilaxis sobre el tratamiento a petición con KOVALTRY durante un periodo de tratamiento de un año (véase la [Tabla 7](#)). La variable de eficacia primaria fue la TAH. El esquema profiláctico era de 20 a 30 UI/kg dos veces por semana o de 30 a 40 UI/kg tres veces por semana y el grupo de tratamiento se asignó de forma aleatoria.

Estudio 3: un estudio abierto, multicéntrico, y no controlado en PTP pediátricos (edad ≤12 años) (≥50 ED) que evaluó la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de KOVALTRY en la profilaxis de rutina y en el manejo perioperatorio de hemorragias (véase la [Tabla 8](#)). La variable de eficacia primaria fue el número anualizado de hemorragias totales durante la profilaxis de rutina que se produjo dentro de las 48 horas siguientes a la infusión de profilaxis anterior. También se analizó la TAH durante la profilaxis, independientemente del momento de la infusión. El esquema profiláctico fue de 25 a 50 UI/kg con frecuencias de 2 veces por semana, 3 veces por semana o cada dos días y el investigador podía adaptarlo a las necesidades individuales de cada paciente.

En todos los estudios, los tratamientos de las hemorragias intermitentes y el manejo perioperatorio se eligieron según el criterio del investigador en función del estándar de cuidado.

Un total de 204 sujetos previamente tratados (153 sujetos ≥ 12 años y 51 sujetos < 12 años) y 43 PUP/MTP < 6 años fueron tratados en los ensayos clínicos. Entre los PTP, 174 sujetos fueron tratados durante al menos 12 meses y 78 de estos sujetos fueron tratados durante 24 meses. Entre los PUP/MTP, 34 sujetos fueron tratados durante al menos 12 meses y 20 de estos sujetos fueron tratados durante 24 meses.

Tabla 7: Resumen del Estudio 1 (fase de tratamiento profiláctico) y del Estudio 2

	Estudio 1 (N=62)	Estudio 2 (N=80)
Edad: media \pm DE	31.5 \pm 12.7 años	29.6 \pm 11.0 años
Tratamiento anterior: %	Profilaxis: 80.6 %	A petición: 100 %
Número de articulaciones blanco al inicio del estudio: media \pm DE	1.4 \pm 1.3	3.0 \pm 2.1
Antecedentes de hemorragias articulares (durante los 12 meses anteriores al estudio): media \pm DE de hemorragias articulares	8.0 \pm 11.9	32.1 \pm 23.8

Tabla 8: Resumen del Estudio 3

	Estudio 3	
	PTP de 0 a < 6 años (N=25)	PTP de 6 a 12 años (N=26)
Edad: media \pm DE (intervalo)	3.8 \pm 1.3 años (1-5)	8.8 \pm 1.8 años (6-11)
Tratamiento anterior: %	Profilaxis: 92.0 %	Profilaxis: 65.4 %
Número de articulaciones blanco al inicio del estudio: media \pm DE	0.2 \pm 0.4	0.7 \pm 1.1

14.1 Tratamiento a petición y control de los episodios hemorrágicos

Adolescentes y adultos

En el Estudio 1 y en el Estudio 2 se trató un total de 1892 episodios hemorrágicos en 110 sujetos con KOVALTRY (véase la [Tabla 9](#)). La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron espontáneos, ubicados en las articulaciones y de gravedad leve a moderada.

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

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

Características de los episodios hemorrágicos	Estudio 1		Estudio 2	
	Estudio principal de la profilaxis N=62	Extensión de la profilaxis N=55	Profilaxis N=59	A petición N=21
Número total de hemorragias	241	154	293	1204
Espontáneas: n/total (%)	153/241 (63.5 %)	79/150 ^a (52.7 %)	209/283 ^a (73.9 %)	943/1202 ^a (78.5 %)
Traumatismo: n/total (%)	79/241 (32.8 %)	70/150 ^a (46.7 %)	74/283 ^a (26.1 %)	258/1202 ^a (21.5 %)
Hemorragias articulares: n/total (%)	191/241 (79.3 %)	120/154 (77.9 %)	255/293 (87.0 %)	924/1197 ^a (77.2 %)
Leve/moderada: n/total (%)	215/241 (89.2 %)	130/153 ^a (84.9 %)	260/293 (88.8 %)	1092/1196 ^a (91.3 %)
% de hemorragias tratadas con ≤2 infusiones	87.0 %		96.2 %	95.3 %
Respuesta al tratamiento de las hemorragias evaluada como “Excelente” o “Buena”: n/total ^b (%)	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)

^aNúmero total excluyendo las hemorragias no caracterizadas

^bEl % se calcula a partir del número de hemorragias tratadas evaluadas para la respuesta

Niños de 12 años y menores

Se trataron con KOVALTRY un total de 97 episodios hemorrágicos en 28 sujetos pediátricos tratados previamente y 105 episodios hemorrágicos en 37 PUP/MTP. La mayoría (96.9 % en PTP y 97.1 % en PUP/MTP) de las hemorragias fueron de gravedad leve a moderada en ambos grupos. Cincuenta y nueve (72.8 %) y 62 (59.0 %) hemorragias estaban relacionadas con traumatismos en los sujetos previamente tratados y PUPS/MTP, respectivamente. Durante el período de tratamiento de 6 meses, la mediana de la dosis de KOVALTRY para el tratamiento de las hemorragias intermenstruales en los sujetos tratados previamente fue de 36.94 UI/kg por infusión (intervalo de 20.8 a 71.6 UI/kg).

La evaluación de la respuesta al tratamiento de las hemorragias fue la siguiente:

Excelente: Alivio repentino del dolor y/o mejora de los signos de hemorragia sin administrar una infusión adicional; Buena: Alivio definitivo del dolor y/o mejora de los signos de hemorragia, pero que posiblemente requiera más de una infusión para su completa resolución; Moderada: Mejora probable o leve de los signos de hemorragia con al menos una infusión adicional para su completa resolución; Mala: No hay ninguna mejora entre las infusiones o empeoramiento de la condición.

La eficacia hemostática en el tratamiento a petición de las hemorragias se evaluó como “buena” o “excelente” en el 90.1 % de los casos (97.8 % en el grupo de menor edad y 81.0 % en el grupo de edad más avanzada). La mayoría de las hemorragias (89.7 %) se trataron con éxito con ≤2 infusiones. La respuesta al tratamiento fue similar para los niños de 0 a <6 años en comparación con los de 6 a 12 años (véase la [Tabla 10](#)).

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

Características de los episodios hemorrágicos	Estudio 3		
	PTP de 0 a <6 años (N=25)	PTP de 6 a 12 años (N=26)	PTP de 0 a 12 años (N=51)
Número total de hemorragias	52	45	97
Espontáneas: n/total (%)	8/44 ^a (18.2 %)	12/37 ^a (32.4 %)	20/81 ^a (24.7 %)
Traumatismo: n/total (%)	36/44 ^a (81.8 %)	23/37 ^a (62.2 %)	59/81 ^a (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	92.4 %	86.7 %	89.7 %
Respuesta al tratamiento de las hemorragias evaluada como “Excelente” o “Buena”: n/total ^b (%)	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)

^a Número total de hemorragias tratadas

^b El % se calcula a partir del número de hemorragias tratadas evaluadas para la respuesta

14.2 Manejo perioperatorio

Se realizaron un total de 14 cirugías mayores y 46 menores en 44 sujetos tratados previamente (43 adultos y adolescentes y 1 niño menor a 12 años) con hemofilia A grave. Siete de las 14 cirugías mayores fueron procedimientos ortopédicos, incluyendo la artroplastia. Aproximadamente el 51 % de las cirugías menores fueron extracciones dentales. Todos los sujetos recibieron KOVALTRY como infusiones en bolo. En los sujetos adolescentes y adultos, las dosis iniciales de KOVALTRY administradas oscilaron entre 3000 y 5000 UI. La mediana de la dosis total el día de la cirugía fue de 107.5 UI/kg (intervalo de 60-207 UI/kg). En un solo sujeto menor a 12 años que se sometió a una cirugía mayor, la dosis total inicial de KOVALTRY administrada fue de 2500 UI (108.7 UI/kg).

La pérdida de sangre, durante y después de la cirugía, estuvo dentro de los intervalos esperados. El control hemostático fue evaluado por los cirujanos como “bueno” (la hemorragia perioperatoria aumentó ligeramente, pero sin ser clínicamente significativa, con respecto a las expectativas del paciente no hemofílico; tratamiento similar al del paciente no hemofílico) o “excelente” (pérdida de sangre perioperatoria comparable a la del paciente no hemofílico).

14.3 Profilaxis de rutina

Adolescentes y adultos

Un total de 140 sujetos fueron tratados con KOVALTRY durante al menos 12 meses con una mediana (intervalo) de 157 ED (25-178) en el Ensayo 1, [305 ED (25-355) incluyendo la fase de extensión] y de 153 ED (103-187) en el Ensayo 2 (véase la [Tabla 11](#)). En ambos estudios, los sujetos de la población por intención de tratar (IDT) recibieron entre el 95 % y el 100 % del número prescrito de infusiones de profilaxis.

Tabla 11: Tratamiento profiláctico con KOVALTRY en adolescentes y adultos - Exposición al tratamiento

	Ensayo 1 (N=62)^a	Ensayo 2 (N=59)
Mediana de la dosis nominal de profilaxis/infusión (intervalo)		
Todas	31.2 UI/kg (21 - 43 UI/kg)	31.7 UI/kg (21 - 42 UI/kg)
Profilaxis 2 veces por semana	35.0 UI/kg (21 - 42 UI/kg)	30.4 UI/kg (21 - 34 UI/kg)
Profilaxis 3 veces por semana	31.1 UI/kg (24 - 43 UI/kg)	37.4 UI/kg (30 - 42 UI/kg)
Duración del tratamiento	1 año del estudio principal	1 año

Ensayo 1: 2 veces por semana (n=18); 3 veces por semana (n=44)

Ensayo 2: 2 veces por semana (n=28); 3 veces por semana (n=31)

^a El Ensayo 1 incluyó la FC, la seguridad y la eficacia de la profilaxis y la hemostasia durante las cirugías. Se presentan los datos de la fase de profilaxis.

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

Tabla 12: TAH en sujetos adolescentes y adultos

	Estudio 1 (N=62)		Estudio 2 (N=59)	
	2 veces por semana (n=18)	3 veces por semana (n=44)	2 veces por semana (n=28)	3 veces por semana (n=31)
Mediana (IQR ^a Q1; Q3) de la TAH				
Todas las hemorragias	1.0 (0.0; 8.0)	2.0 (0.5; 5.0)	4.0 (0.0; 8.0)	2.0 (0.0; 4.9)
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 número de episodios hemorrágicos igual a cero ^c % (n)	37.5 % (6/16 ^d)	62.5% (10/16 ^d)	28.6 % (8/28 ^e)	25.8 % (8/31 ^e)

^a IQR=intervalo intercuartílico

^b Mes 1-6 se refiere a los primeros seis meses del periodo de tratamiento y Mes 7-12 se refiere a los segundos seis meses del periodo de tratamiento

^c Observación del periodo de tratamiento de un año ^d n=número total de pacientes con cero hemorragias

^e n=número total de pacientes aleatorizados a los grupos de tratamiento

La TAH correspondiente a los sujetos (n=21) que recibieron el tratamiento a petición en el Ensayo 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 y menores

Un total de 51 PTP se trataron con KOVALTRY durante al menos 6 meses con una mediana (intervalo) de 73 ED (37-103) (véase la [Tabla 13](#)). Los sujetos recibieron >95 % del número prescrito de infusiones de profilaxis.

Tabla 13: Tratamiento profiláctico con KOVALTRY en niños de 12 años o menores - Exposición al tratamiento

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

^aEsquema de tratamiento al inicio del estudio. La duración del estudio fue de seis meses.

En los niños de 12 años y menores (n=51), la mediana (IQR Q1; Q3) de la TAH dentro de las 48 horas posteriores a la infusión profiláctica fue de 0 (0; 4) para todas las hemorragias y de 0 (0; 0) para las hemorragias espontáneas y articulares. La mediana (IQR Q1; Q3) de la TAH durante el tratamiento profiláctico, independientemente del momento de la infusión, fue de 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 dentro de las 48 horas posteriores a la infusión profiláctica fue de 2.04 ± 2.91 . La media de la TAH en cualquier momento durante el esquema de profilaxis fue de 3.75 ± 4.98 .

En ambos grupos etarios (de 0 a <6 años y de 6 a 12 años), la TAH para las hemorragias espontáneas y hemorragias articulares dentro de las 48 horas posteriores al tratamiento profiláctico [la mediana de la TAH (IQR Q1; Q3)] fue de 0 (0; 0). La mediana (IQR Q1; Q3) del número anualizado de hemorragias espontáneas durante el tratamiento profiláctico, independientemente del momento de la infusión, fue de 0 (0; 0). La mediana (IQR Q1; Q3) del número anualizado de hemorragias articulares durante el tratamiento profiláctico, independientemente del momento de la infusión, fue de 0 (0; 1.9) en el grupo etario de 0 a <6 años y de 0 (0; 2.1) en el grupo etario de 6 a 12 años (véase la [Tabla 14](#)).

La mayoría (32/53) de las hemorragias que ocurrieron dentro de las 48 horas posteriores a una infusión de profilaxis previa estaban relacionadas con traumatismos. Veintitrés (45.1 %) sujetos reportaron que no tuvieron hemorragias durante el periodo de profilaxis de seis meses.

Tabla 14: TAH en niños de 12 años o menores

	Estudio 3			
	PTP de 0 a <6 años (N=25)		PTP de 6 a 12 años (N=26)	
Mediana (IQR ^a Q1; Q3) de la TAH de todas las hemorragias	Dentro de las 48 horas	Durante el tratamiento	Dentro de las 48 horas	Durante el tratamiento
	posteriores al tratamiento profiláctico	profiláctico ^b	posteriores al tratamiento profiláctico	o profiláctico ^{ob}
	1.9 (0.0; 4.0)	2.0 (0.0;6.0)	0.0 (0.0; 2.0)	0.9 (0.0;5.8)

Número de sujetos con cero episodios hemorrágicos (%)	10 (40 %)	13 (50 %)
---	-----------	-----------

^aIQR=intervalo intercuartílico

^bIndependientemente del momento de la infusión

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación:

KOVALTRY está disponible como polvo en viales de vidrio de un solo uso, un vial por caja. Se suministra con un adaptador de vial estéril con un filtro de 15 micrómetros y una jeringa con cilindro de vidrio precargada con diluyente, que en conjunto sirven como un sistema de reconstitución sin aguja. La jeringa precargada con diluyente contiene agua estéril para inyectables, USP. En el empaque también se incluye un equipo de administración. Tamaños disponibles:

Concentración nominal (UI)	Diluyente (mL)	Número NDC del equipo	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

Tomar en cuenta que no todas las presentaciones se encuentran disponibles en el país.

La actividad real del Factor VIII en UI se indica en la etiqueta de cada vial de KOVALTRY. El vial del producto y la jeringa con diluyente no están hechos con látex de goma natural.

Almacenamiento y manipulación

Producto según se acondiciona para la venta

- Almacene KOVALTRY a temperaturas de +2 °C a +8 °C (de 36 °F a 46 °F) por hasta 30 meses a partir de la fecha de fabricación. No lo congele. Dentro de este periodo, KOVALTRY puede almacenarse por un solo periodo de hasta 12 meses a temperaturas de hasta +25 °C o 77 °F.
- Registre la fecha de inicio del almacenamiento a temperatura ambiente en la caja del producto sin abrir. Una vez almacenado a temperatura ambiente, no devuelva el producto al refrigerador. La vida útil vence después del almacenamiento a temperatura ambiente durante 12 meses o después de la fecha de caducidad en el vial del producto, lo que ocurra primero.
- No use KOVALTRY después de la fecha de caducidad indicada en el vial.
- Conservar el producto (vial y la jeringa precargada) dentro de la caja para proteger de la luz.

Producto después de la reconstitución

- Administre KOVALTRY reconstituido lo antes posible. De lo contrario, almacénelo a temperatura no mayor a 30°C durante no más de 3 horas.
- No utilice KOVALTRY si la solución reconstituida está turbia o presenta partículas extrañas.
- Utilice el equipo de administración suministrado.

17 ORIENTACIÓN PARA PACIENTES

- Aconseje al paciente que lea el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA (Información para el paciente e Instrucciones de uso).
- Las reacciones de hipersensibilidad son posibles con KOVALTRY [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*]. Advierta a los pacientes de los signos tempranos de las reacciones de

hipersensibilidad (entre ellos sensación de opresión en el pecho o la garganta, mareos, hipotensión leve y náuseas durante la infusión) que pueden evolucionar hasta la anafilaxis. Aconseje a los pacientes que interrumpan el uso del producto si se presentan estos síntomas y que busquen un tratamiento de emergencia inmediato, con medidas de reanimación tales como la administración de epinefrina y oxígeno.

- La formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con hemofilia A [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*]. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su médico o centro de tratamiento para recibir tratamiento adicional y/o evaluación, si experimentan una falta de respuesta clínica a la terapia de reemplazo del Factor VIII, ya que esta puede ser una manifestación de un inhibidor.

18 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Un vial contiene 250 UI, 500 UI o 1000 UI de factor VIII recombinante (rFVIII). Excipientes: sacarosa, histidina, glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio y polisorbato 80.

Kovaltry se suministra en:

Caja con 1 vial (10 mL) de 250 UI de polvo + 1 jeringa precargada (2,5 mL) de disolvente (agua estéril para inyección) + adaptador para vial (sin aguja) + un equipo estéril de administración + inserto

Caja con 1 vial (10 mL) de 500 UI de polvo + 1 jeringa precargada (2,5 mL) de disolvente (agua estéril para inyección) + adaptador para vial (sin aguja) + un equipo estéril de administración + inserto

Caja con 1 vial (10 mL) de 1000 UI de polvo + 1 jeringa precargada (2,5 mL) de disolvente (agua estéril para inyección) + adaptador para vial (sin aguja) + un equipo estéril de administración + inserto

19 CONDICIÓN DE VENTA

Venta bajo receta médica.

20 FABRICANTE

Polvo fabricado por: Bayer HealthCare LLC, Berkeley – EE.UU.

Disolvente fabricado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Alemania.

Basado en versión 5 aprobada en FDA (Estados Unidos de Norteamérica) de fecha octubre 2021.

ANEXO

Información General - Nomenclatura

Nombre Internacional No Registrado (INN):	Octocog alfa, (Propuesto por la Compañía)
Nombre(s) Químico(s):	Factor VIII Recombinante de Coagulación Humana
Código de la Compañía o del Laboratorio:	BAY 81-8973
Otro(s) nombre(s) no registrados (p. ej. nombre nacional, BAN):	Factor Antihemofílico (Recombinante)
Número CAS:	139076-62-3
Grupo farmacoterapéutico:	Antihemorrágicos, factor de coagulación sanguínea VIII
Código ATC:	B02BD02

Información General - Estructura

1. Estructura

La glucoproteína BAY 81-8973 se sintetiza como un precursor 330-kD de cadena sencilla con una estructura del dominio de subunidades A1-A2-B-A3-C1-C2. El proceso proteolítico en la unión B-A3 (entre Arg 1648 y Glu 1649) proporciona la cadena pesada A1-A2-B y la cadena ligera A3-C1-C2 para formar una gran estructura heterodimérica unida mediante un puente catiónico divalente. La Figura 1-1 y la Figura 1-2 muestran la estructura del dominio y la secuencia de residuo de proteína y aminoácido, respectivamente. Se encuentran presentes múltiples glucanos unidos a N y unidos a O en la estructura, predominantemente dentro del dominio B, como se caracteriza y explica en detalle en la sección 3.2.S.3.1. Los dominios A1 y A3-C1-C2 tienen cada uno dos sitios unidos a N ocupados. Además, hay seis sitios de sulfatación de tirosina altamente ocupados y un sitio en el dominio A2 con una ocupación muy baja.

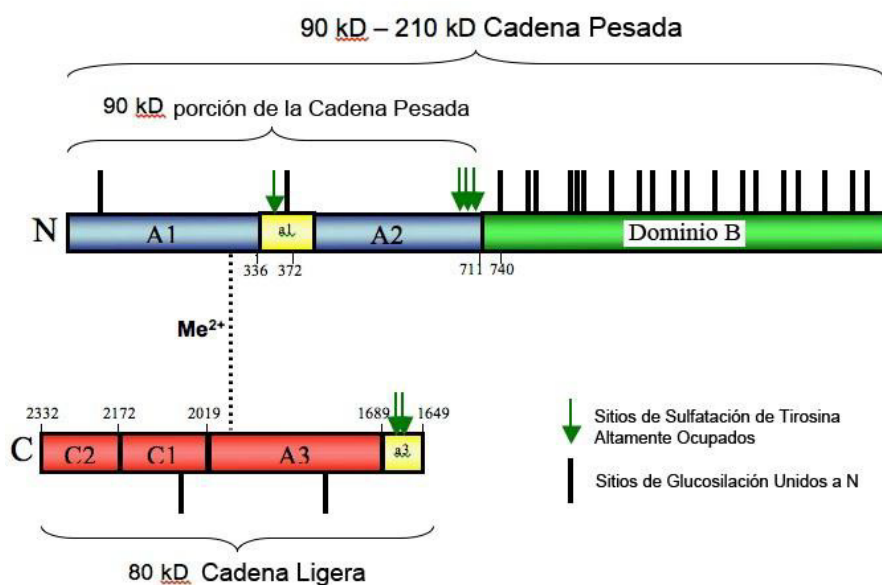


Figura 1-2. Secuencia de Aminoácidos de BAY 81-8973 incluyendo el Péptido Señal
1[MQIELSTCFF LCLLRFCS] ATRRYYLGAWE LSWDYMQSDL GELPVDARFP
51 PRVPKSFPPN TSVVYKKTFL VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY
101 DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG
151 GSHTYVWQVL KENGPMSADP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE
201 GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM
251 HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHTFLVRNH
301 RQASLEISPI TFLTAQTLML DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE
351 EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT
401 WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY
451 TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDIT LIIFKNQASR PYNIIYPHGIT
501 DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR
551 YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE
601 NRSWYLTENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL
651 HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVYEDTLTLF PFSGETVFMS
701 MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYED SYEDISAYLL
751 SKNNAIEPRS FSQNSRHPST RQKQFNATTI PENDIEKTDI WFAHRTMPK
801 IQNVSSSDLL MLLRQSPTPH GLSLSDLQEA KYETFSDDPS PGAIDSNNSL
851 SEMTHFRPQL HHSGLDMVFTP ESGLQLRLNE KLGTTAATEL KKLDFKVSST
901 SNNLISTIPS DNLAAGTDNT SSLGPPSMPV HYDSQLDTTL FGKSSPLTE
951 SGGPLSLSEE NNDSKLLSEG LMNSQESSWG KNVSSSTESGR LFKGKRAHGP
1001 ALLTKDNALF KVSISLLKTN KTSNNSATNR KTHIDGPSLL IENSPSVWQN
1051 ILESDFEFKK VTPLIHDRML MDKNATALRL NHMSNKTSS KNMEMVQKK
1101 EGPIPPDAQN PDMSFFKMLF LPESARWIQR THGKNSLNSG QGSPKQLVS
1151 LGPEKSVGQ NFLSEKNKVV VGKGEFTKDV GLKEMVFPSS RNLFLTNLND
1201 LHENNTNQE KKIQEEIEKK ETLIQENVVL PQIHTVTGTK NFMKNLFLS
1251 TRQNVESYD GAYAPVLQDF RSLNDSTNRT KKHTAHFSKK GEEENLEGLG
1301 NQTKQIVEKY ACTTRISPNT SQQNFVTQRS KRALKQFRLP LEETELEKRI
1351 IVDDTSTQWS KNMKHLTPST LTQIDYNEKE KGAITQSPLS DCLTRSHSIP
1401 QANRSPLPIA KVSSFPSIRP IYLTRVLFQD NSSHLPAASY RKKDSGVQES
1451 SHFLQGAKKN NLSLAILTLE MTGDQREVGS LGTSATNSVT YKKVENTVLP
1501 KPDLPKTSBK VELLPKVHIY QKDLFPTETS NGSPGHLDLV EGSLLOGTEG
1551 AIKWNEANRP GKVPFLRVAT ESSAKTPSKL LDPLAWDNHY GTQIPKEEWK
1601 SQEKSPEKTA FKKKDTILSL NACESNHAIA AINEGQNKPE IEVTWAKQGR
1651 TERLCSQNPP VLKRHQREIT RTTLQSDQEE IDYDDTISVE MKKEDFDIYD
1701 EDENQSPRSF QKKTRHYFIA AVERLWDYGM SSSPHVLRNR AQSGSVPQFK 1751
KVVFEFTDG SFTQPLYRGE LNEHLGLLGP YIRAEVEDNI MVTFRNQASR
1801 PYSFYSSLIS YEEDQRQGA PRKNFVKPNE TKTYFWKVQH HMAPTKDEFD
1851 CKAWAYFSDV DLEKDVHSGI IGPLLCHTN TLNPAHGRQV TVQEFALFFT
1901 IFDETKSWYF TENMERNCR PCNIQMEDPT FKENYRFHAI NGYIMDTLPG
1951 LVMAQDQIR WYLLSMGSNE NIHSIHFSGH VFTVRKKEEY KMALYNLYPG
2001 VFETVEMLP KAGIWRVECL IGEHLHAGMS TLFLVYSNKC QTPLGMASGH
2051 IRDFQITASG QYGQWAPKLA RLHYSGSINA WSTKEPFSWI KVDLLAPMII
2101 HGIKTQGARQ KFSSLYISQF IIMYSLDGKK WQTYRGNSTG TLMVFFGNVD
2151 SSGIKHNIFN PPIIARYIRL HPTHYSIRST LRMELMGCDL NSCSMPLGME
2201 SKAISDAQIT ASSYFTNMFA TWSPSKARLH LQGRSNAWRP QVNNPKEWLQ
2251 VDFQKTMKVT GVTTQGVKSL LTSMYVKEFL ISSQDGHQW TLFFQNGKVK
2301 VFQGNQDSFT PVVNSLDPPL LTRYLRIHPQ SWVHQIALRM EVLGCEAQDL
2351 Y

2. Composición de los Aminoácidos

Después de eliminar el péptido señal del aminoácido 19 (mostrado entre paréntesis en el Nterminus de la molécula, Figura 1-2) la longitud total de la proteína BAY 81-8973 está compuesta por 2332 aminoácidos (AA).

3. Peso Molecular Relativo

Después de eliminar el péptido señal, la fórmula molecular fundamental de la proteína para la cadena pesada es C8241H12908N2264O2528S50 y C3553H5408N956O1026S33 para la cadena ligera. Esto da un peso molecular combinado monoisotópico de 264,558 con un peso molecular promedio de 264,723. La glucosilación de la molécula aumenta el peso molecular a 330,000 – 360,000.