



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-648-20-0

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-648-20-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER AG representado POR BAYER SA solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada KOVALTRY® / CONCENTRADO DE FACTOR VIII RECOMBINANTE autorizada por el certificado N° 59235.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a BAYER AG representado por BAYER SA los nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada KOVALTRY®/ CONCENTRADO DE FACTOR VIII RECOMBINANTE autorizada por el Certificado N° 59235.

ARTÍCULO 2°.- Acéptanse los textos de prospectos e información para el paciente que constan como IF-2021-04208889-APN-DECBR#ANMAT e IF-2021-04209719-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3°- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59235, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición

ARTICULO 4°- Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

1-47-2002-648-20-0

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.02.09 13:33:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.09 13:33:23 -03:00

Proyecto de Prospecto

Kovaltry

Factor Antihemofílico (Recombinante)

Polvo liofilizado para solución para inyección intravenosa:
Reconstitución con adaptador de vial

VENTA BAJO RECETA

ELABORADO EN USA

COMPOSICIÓN

Kovaltry se encuentra disponible en forma de polvo liofilizado envasado en viales de vidrio de un solo uso que contienen, nominalmente 250, 500, 1.000, 2.000 y 3.000 UI de factor VIII recombinante por vial (no todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países).

Cada vial de Kovaltry contiene la cantidad rotulada de factor VIII recombinante, expresada en unidades internacionales (UI).

Excipientes: el producto reconstituido contiene sacarosa, glicina, histidina, cloruro de calcio, cloruro de sodio, polisorbato 80 y agua para inyectables c.s.

FORMA FARMACÉUTICA

Kovaltry Factor Antihemofílico (Recombinante) es un polvo liofilizado para solución para inyección intravenosa: reconstitución con adaptador de vial.

INDICACIONES

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágico, factor de coagulación sanguínea VIII

Código de ATC: B02BD02

Mecanismo de Acción

Kovaltry constituye un método temporal de reemplazar el factor de coagulación VIII que falta para lograr una hemostasia efectiva.

Propiedades farmacodinámicas

El tiempo parcial de tromboplastina activada (activated partial thromboplastin time, aPTT) se prolonga en las personas con hemofilia. La determinación de aPTT es un ensayo convencional *in vitro* para evaluar la actividad biológica del factor VIII. El tratamiento con rFVIII normaliza el aPTT de manera similar a lo logrado con el factor VIII derivado de plasma.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Las propiedades farmacocinéticas (FC) de Kovaltry fueron investigadas en 3 estudios en PTP adultos y niños en comparación con Kogenate. Para todas las evaluaciones FC, se inyectaron 50 UI/kg de Kovaltry o Kogenate. Las muestras secuenciales de sangre se recolectaron a las 48 horas en adultos y a las 24 horas en niños < 12 años de edad. La farmacocinética se evaluó en 26 PTP (edades 12 a 61 años) con hemofilia A grave después de 50 UI/kg de Kogenate o Kovaltry en un estudio aleatorio cruzado con al menos un periodo de descanso farmacológico de ≥ 3 días. Ambos productos se liberaron con el uso de un ensayo cromogénico para esta evaluación FC.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos (media geométrica [%CV]) para Kovaltry en comparación con Kogenate con el uso del ensayo de una etapa

Parámetro [unidad]	Kovaltry			Kogenate		
	12 a 17 años N= 5	≥ 18 años N= 21	Total N=26	12 a 17 años N= 5	≥ 18 años N= 21	Total N=26
ABC [UI*h/dl]	979,6 (30,6)	1520,8 (34,2)	1397,5 (37,9)	932,8 (33,7)	1242,3 (38,9)	1175,7 (39,2)
Cmáx [UI/dl]	88,4 (30,8)	98,6 (15,1)	96,6 (18,8)	107,2 (20,3)	99,9 (20,1)	101,3 (19,9)
T $\frac{1}{2}$ [h]	11,7 (9,8)	13,8 (27,7)	13,4 (26,0)	10,9 (21,3)	12,5 (25,4)	12,2 (24,9)
TRMiv [h]	16,1 (4,9)	19,0 (31,1)	18,4 (28,6)	14,3 (13,8)	16,6 (29,5)	16,1 (27,6)

Vss [dl/kg]	0,82 (27,7)	0,63 (17,0)	0,66 (21,8)	0,77 (27,4)	0,67 (27,8)	0,69 (27,7)
Depuración [dl/h/kg]	0,051 (30,6)	0,033 (34,2)	0,036 (37,9)	0,054 (33,7)	0,040 (38,9)	0,043 (39,2)

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos (media geométrica [%CV]) para Kovaltry en comparación con Kogenate con el uso del ensayo cromogénico

Parámetro [unidad]	Kovaltry			Kogenate		
	12 a 17 años N= 6	≥ 18 años N= 20	Total N=26	12 a 17 años N= 5	≥ 18 años N= 21	Total N=26
ABC [UI*h/dl]	1519,5 (30,1)	1989,8 (35,9)	1889,2 (36,1)	1347,6 (38,8)	1646,0 (40,0)	1583,9 (39,9)
Cmáx [UI/dl]	124,0 (46,4)	131,6 (15,8)	130,1 (23,0)	113,2 (38,1)	142,3 (17,1)	136,2 (23,8)
T ½ [h]	13,7 (35,9)	13,8 (27,0)	13,8 (28,0)	13,0 (17,3)	11,8 (30,3)	12,0 (28,2)
TRMiv [h]	19,2 (28,4)	19,3 (27,2)	19,3 (26,8)	18,2 (19,9)	16,1 (28,8)	16,5 (27,4)
Vss [dl/kg]	0,63 (57,6)	0,49 (21,1)	0,51 (31,0)	0,67 (51,5)	0,49 (23,6)	0,52 (32,0)
Depuración [dl/h/kg]	0,033 (30,1)	0,025 (35,9)	0,026 (36,1)	0,037 (38,8)	0,030 (40,0)	0,032 (39,9)

El ABC fue aproximadamente 19% mayor y una depuración 16% menor ($p < 0,0005$), y la t

½ fue aproximadamente 10% mayor ($p < 0,05$) para Kovaltry en comparación con Kogenate. Con ambos ensayos, los IC de 90% para la relación Kovaltry/Kogenate de la Cmax se encontraron dentro de los criterios de bioequivalencia de 0,80 a 1,25. La biodisponibilidad de Kovaltry fue al menos no inferior a aquella de Kogenate. Para ABC, el IC del 90% fue de 1,13 a 1,25 cuando se utilizó el ensayo de una etapa y de 1,1 a 1,28 cuando se utilizó el ensayo cromogénico. En general, los datos demostraron la no inferioridad de la farmacocinética de Kovaltry en comparación con Kogenate. La farmacocinética fue reevaluada en 19 sujetos después de 6 a 12 meses.

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos para Kovaltry después de dosis únicas y repetidas con el uso del ensayo de una etapa

Parámetro [unidad]	Kovaltry (N=19) Media geométrica (%CV)	
	FC de dosis única	FC repetida
ABC [UI*h/dl]	1575,6 (33,9)	1725,2 (34,6)
Cmax [UI/dl]	95,7 (13,5)	119,9 (22,0)
T ½ [h]	14,1 (27,7)	13,8 (27,4)

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos para Kovaltry después de dosis únicas y repetidas con el uso del ensayo comogénico

Parámetro [unidad]	Kovaltry (N=19) Media geométrica (%CV)	
	FC de dosis única	FC repetida
ABC [UI*h/dl]	2054,9 (36,3)	2007,4 (31,8)
Cmax [UI/dl]	133,6 (15,0)	126,6 (18,6)
T ½ [h]	13,8 (28,6)	13,2 (28,8)

Las mediciones de FC repetidas luego de 6 a 12 meses de tratamiento profiláctico con Kovaltry no indicaron cambios significativos en las características farmacocinéticas luego de un tratamiento a largo plazo.

Los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de 19 sujetos <12 años de edad se encuentran disponibles para 8 sujetos en el grupo etario de 0 a <6 años y 11 sujetos en el grupo etario de 6 a <12 años, como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Parámetros FC (media geométrica [%CV]) para Kovaltry en niños <12 años basados en el ensayo cromogénico

Parámetro [unidad]	PTP 0 a <6 años N=8 Media geom. (%CV)	PTP 6 a 12 años N=11 Media geom. (%CV)	PTP Total N=19 Media geom. (%CV)
ABC [UI*h/dl] ^a	1499,3 (27,64)	1010,5 (59,3)	1178,1 (52,4)
Cmax [UI/dl]	85,3 (36,6)	82,2 (24,5)	83,5 (29,2)
T ½ [h] ^a	11,8 (20,6)	11,0 (31,2)	11,3 (27,1)
Depuración [dl/h/kg] ^a	0,032 (28,6)	0,049 (59,5)	0,042 (53,6)

MRTiv [h] ^a	17,4 (19,3)	15,9 (37,6)	16,5 (31,1)
Vss [dl/kg] ^a	0,56 (23,3)	0,79 (29,6)	0,69 (32,0)

^a n=7 para PTP 0 a <6 años.

Los niños menores de 12 años de edad tienen concentraciones plasmáticas inferiores en comparación con PTP > 12 años de edad. La t ½ a lo largo del grupo etario es similar.

El modelo farmacocinético de población fue desarrollado utilizando los datos de farmacocinética (FC) y recuperación de 183 sujetos que participaron en los estudios Leopold I, Leopold II y Leopold Kids ((≥ 18 años N = 109; 12 a 17 años N = 23 ; 6 a <12 años N = 26 ; < 6 años N = 25). La FC de Kovaltry se describe mejor mediante un modelo de dos compartimientos. La edad, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), peso corporal magro (PCM) y la raza, se investigaron como covariables debido a que se consideraron de interés clínico. El PMC explicó una gran parte de la variabilidad para la depuración y la distribución del volumen según lo esperado para un compuesto distribuido principalmente en plasma. Los parámetros farmacocinéticos predichos utilizando el modelo de farmacocinética poblacional para los sujetos que participaron en el estudio FC fueron similares a los observados usando métodos no compartimentales. El análisis de todas las recuperaciones *in vivo* registradas (in vivo recoveries, IVR) en PTP adultos / adolescentes demostró un incremento promedio del FVIII: C de >2 UI/kg de peso corporal de Kovaltry administrado con ambos ensayos. Este resultado es similar a los valores informados para el factor VIII derivado del plasma humano. La mediana de valores de recuperación *in vivo* fue de 1,62 kg/dl para el grupo etario menor (0 a <6 años) y 1,80 kg/dl para el grupo etario mayor (6 a 12 años). No hubo cambios relevantes a lo largo del periodo de tratamiento de 6 a 12 meses.

Tabla 6. Resultados de recuperación *in vivo* de la Fase III en adultos PTP's

	Estudio 1	Estudio 2	Análisis combinados
Participantes del estudio	N=59	N=56	N=115
Resultados del ensayo cromogénico Mediana; (Q1; Q3) (UI/dl por UI/kg)	2,5 (2,1; 2,8)	2,1 (1,7; 2,4)	2,3 (1,8; 2,6)

Resultados del ensayo de una etapa Mediana; (Q1; Q3) (UI/dl por UI/kg)	2,2 (1,9; 2,5)	2,1 (1,7; 2,3)	2,2 (1,8; 2,4)
Relación inicio/finalización del periodo (valores medios, resultados del ensayo cromogénico)	100%	105%	100%

Tabla 7. Resultados de recuperación *in vivo* en PTP pediátricos

	PTP 0 a <6 años	PTP 6 a 12 años
Participantes del estudio	N=24	N=25
Resultados del ensayo cromogénico Mediana; (Q1; Q3) (UI/dl / UI/kg)	1,6 (1,3; 1,9)	1,7 (1,4; 2,0)
Después de 6 meses Resultados del ensayo de cromogénico Mediana; (Q1; Q3) (UI/dl / UI/kg)	N=23 1,8 (1,4; 2,0)	N=25 1,8 (1,2; 2,1)

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios no clínicos que evalúan Kovaltry en modelos de eficacia en ratones con hemifilia A demostraron la restauración de la hemostasia. El programa de seguridad no clínico no identificó inquietudes para humanos basadas en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad aguda, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

Embriotoxicidad / Teratogenicidad

El desarrollo embrionario no se evaluó en animales debido a que el factor VIII es una proteína endógena de reemplazo; además, la población de pacientes es principalmente masculina.

Toxicidad reproductiva

No se observaron efectos en los órganos reproductivos masculinos en estudios de toxicidad de administración repetida. El factor VIII es una proteína endógena, y no se observaron efectos en la fertilidad en humanos con dicha proteína.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Se observó que Kovaltry no es genotóxico en el ensayo de linfoma de ratón.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad debido a que FVIII es una proteína endógena de reemplazo y rFVIII no demostró potencial genotóxico o carcinogénico.

Toxicidad de dosis repetidas

La administración de dosis varias veces superiores a la dosis clínica recomendada (respecto del peso corporal) no demostró toxicidad alguna en estudios de dosis únicas o múltiples en ratas, conejos y perros.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Método de administración

Para administración por vía intravenosa después de la reconstitución únicamente.

Pauta Posológica

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. En un estudio de campo en el que se examinó a 41 laboratorios clínicos alrededor del mundo, se 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 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)

El aumento máximo previsto de la concentración del factor VIII *in vivo*, expresado 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 (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 8 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 8: **Tabla 8. Posología para el control de episodios hemorrágicos**

Grado de hemorragia	Concentración necesaria de factor VIII (UI/dl o % de normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Leve (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)

Moderado (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
Importante (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 9 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 9. 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 (ver “Advertencias y precauciones especiales de uso”).

Tabla 9. Posología para el tratamiento perioperatorio

Tipo de intervención quirúrgica	Concentración necesaria de factor VIII (UI/dl o % de lo normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor (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

Mayor (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.

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. 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.

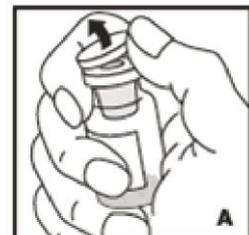
Reconstitución

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

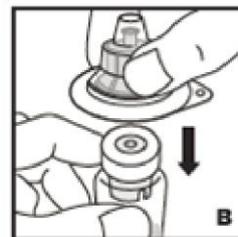
Reconstituya Kovaltry con los componentes suministrados en cada envase. No utilice ningún componente del envase que esté abierto o dañado.

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.

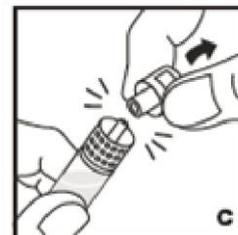


3. Coloque el vial del producto sobre una superficie firme antideslizante. Despegue el revestimiento de papel de la cubierta plástica del adaptador del vial. No saque el adaptador de la cubierta plástica. Sujete la cubierta del adaptador, colóquela sobre el vial del producto y presiónela firmemente

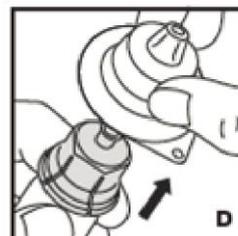


(B). El adaptador se encajará sobre la tapa del vial. No quite la cubierta del adaptador en este paso.

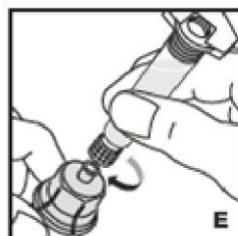
4. Sostenga la jeringuilla por el cilindro mientras le quita la tapa de la punta (C). No toque la punta de la jeringuilla con la mano ni con ninguna superficie. Deje la jeringuilla a un lado para utilizarla posteriormente.



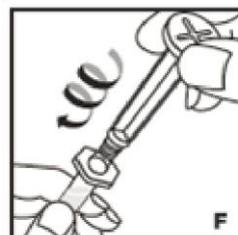
5. A continuación, retire la cubierta plástica del adaptador y deséchela (D).



6. Enrosque la jeringuilla precargada en el adaptador del vial girándola en el sentido de las agujas del reloj (E).

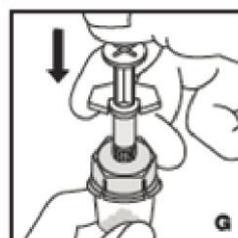


7. Retire el vástago del émbolo de plástico transparente de la caja. Sujete el vástago del émbolo por la placa superior. Evite tocar los lados y las roscas del vástago del émbolo. Enrosque el vástago del émbolo en el sentido de las agujas del reloj para introducirlo en el tapón roscado de caucho de la

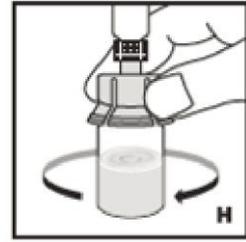


jeringuilla precargada (F).

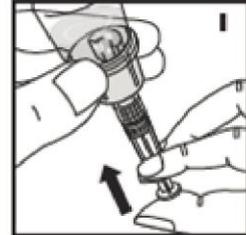
8. Inyecte el diluyente empujando lentamente el vástago del émbolo (G).



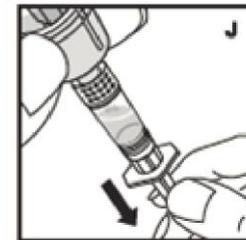
9. Agite suavemente el vial con un movimiento circular hasta que se disuelva todo el polvo presente en todas las paredes (H). No sacuda el vial. Asegúrese de que el polvo se disuelva totalmente. No use la solución si contiene partículas visibles o está turbia.



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).

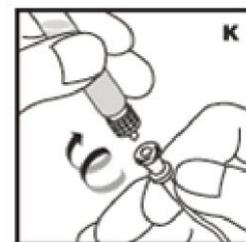


11. Extraiga toda la solución al interior de la jeringuilla tirando del vástago del émbolo lentamente y con suavidad (J). Incline el vial a un lado y hacia atrás para asegurarse de que toda la solución haya pasado por la abertura grande del tapón de caucho y entrado en la jeringuilla. Extraiga tanto aire como



sea posible antes de sacar la jeringuilla del vial empujando lenta y cuidadosamente el aire de vuelta al vial.

12. Desenrosque el 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.

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.

Administración

Para administración por vía intravenosa únicamente.

Inspeccione visualmente Kovaltry reconstituido en busca de partículas y cambios de color antes de su administrador. Si observa partículas o cambios de color, no lo use. 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 periodo de 1 a 15 minutos. Adapte la velocidad de administración a la respuesta individual de cada paciente.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de ratón o de hámster.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Hipersensibilidad

Hipersensibilidad a proteínas de ratón o hámster: Con Kovaltry, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto puede contener pequeñas cantidades de proteínas de hámster o ratón, lo cual, en algunos pacientes, puede causar reacciones alérgicas.

Se debe alertar a los pacientes en cuanto a que la posible presencia de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náusea durante la infusión, podría ser un primer signo de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. Se debe instituir tratamiento sintomático y terapia para la hipersensibilidad, según sea apropiado. Si se presenta una reacción alérgica o anafiláctica, la inyección/infusión se debe suspender de inmediato. En caso de anafilaxia, se deben observar los estándares médicos actuales para el tratamiento.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores generalmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la acción procoagulante del factor VIII, la cual se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII; este riesgo alcanza su punto más alto durante los primeros 20 días de exposición, y se correlaciona también con otros factores genéticos y ambientales. En casos infrecuentes es posible que se desarrollen inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

En general, se debe monitorear estrechamente el desarrollo de inhibidores en todos los pacientes que reciben tratamiento con productos que contengan el factor de coagulación VIII, mediante las observaciones clínicas y pruebas de laboratorio pertinentes.

Infecciones relacionadas con el catéter

Posiblemente se observen infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kovaltry se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous Access devices, CVAD). Estas infecciones no se han asociado al producto en sí.

Trastornos cardiovasculares

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de presentar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos cuando la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII. Consecuentemente, los pacientes deberían ser evaluados para detectar factores de riesgo cardíaco.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han reportado interacciones de productos que contengan factor de coagulación VIII con otros productos medicinales.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con el factor VIII. Debido a lo infrecuente de la hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia con respecto al uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por consiguiente, únicamente se debe emplear el factor VIII durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos:

El uso de Kovaltry es apropiado para pacientes pediátricos. Se han hecho estudios de seguridad y eficacia en niños de 0-12 años de edad. Las dosis recomendadas para profilaxis son de 20-50 UI/kg dos veces por semana, tres veces por semana o en días alternos, de acuerdo con las necesidades individuales. En el caso de los pacientes

pediátricos de más de 12 años, las recomendaciones de dosis son las mismas que para los adultos.

Pacientes geriátricos:

Los estudios clínicos no han incluido pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínico con otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Pacientes con insuficiencia hepática

El ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Pacientes con insuficiencia renal

El ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Sexo

No se encuentran datos de pacientes de sexo femenino disponibles; debido a que la hemofilia es poco frecuente en mujeres, estas no se incluyeron en los ensayos clínicos.

Efecto sobre la capacidad de conducir o usar maquinaria

Kovaltry no tiene influencia en la capacidad de conducir y usar máquinas.

EVENTOS ADVERSOS

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 193 pacientes constituyeron la población de seguridad en los tres estudios de fase III en pacientes previamente tratados (PTP), LEOPOLD I (Estudio 1), LEOPOLD II (Estudio 2) y LEOPOLD kids (Estudio 3) parte A.

La población de seguridad del estudio fase III LEOPOLD Kids Parte B en pacientes no tratados previamente (PUP) y tratados mínimamente (MTP) estaba compuesta por 43 pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en PTP se relacionaron con posibles reacciones de hipersensibilidad, que incluyen cefalea (7,3%), pirexia (4,1%), prurito (3,1%), erupción (2,6%) y molestia abdominal (1,6%).

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en PUP/MTP fueron la inhibición del FVIII y la pirexia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación observa la clase de sistema u órgano y nivel de término preferido del Diccionario médico para actividades de registro farmacéutico (MedDRA).

En la tabla a continuación se presentan las reacciones adversas basadas en experiencias de ensayos clínicos de Kovaltry, ordenadas por clase de sistema u órgano. Las frecuencias se evaluaron de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes

($\geq 1/10$ pacientes); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ pacientes), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ pacientes), muy raros ($< 1/10.000$ pacientes).

Estándar del MedDRA Clase de órgano o sistema	Frecuencia (para todos los grupos etarios)^a		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Linfadenopatía	
Trastornos cardiacos		Palpitaciones, taquicardia sinusal	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, molestia abdominal, dispepsia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia, molestia torácica, reacciones en el lugar de inyección*	
Trastornos del sistema inmunológico	Inhibidor del FVIII PUP ^b		Hipersensibilidad Inhibidor del FVIII PTP

Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	Disgeusia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción **, dermatitis alérgica	Urticaria
Trastornos vasculares			Rubor

* Incluye extravasación y hematoma en el lugar de inyección, y dolor, prurito e hinchazón en el lugar de la infusión.

**Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa.

^a Frecuencias en N=193 pacientes de los tres estudios de fase III combinados en pacientes tratados previamente (PTP); LEOPOLD I, LEOPOLD II y LEOPOLD Kids Parte A.

^b Consiste en términos preferidos del anticuerpo anti-factor VIII positivo (N=22) y Factor VIII (N=1); análisis de inhibidores basado en 42/43 pacientes PUP/MTP en LEOPOLD Kids Parte B, un paciente no fue evaluado para el análisis de inhibidores y por lo tanto fue excluido.

En el estudio de LEOPOLD Kids Parte B en PUP/MTP (N=43), se detectó una frecuencia diferente a la observada en el estudio combinado de LEOPOLD I, II y Kids Parte A para la pirexia (muy común) y los inhibidores del FVIII (muy común).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Kovaltry se evaluó en pacientes tratados previamente (PTP) y en PUP/MTP. Durante los ensayos clínicos con Kovaltry en aproximadamente 200 pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de la hemofilia A grave (FVIII <1%) y exposición previa a concentrados de factor VIII \geq 50 DE, se produjo un caso de inhibidor transitorio de título bajo en el estudio de extensión LEOPOLD KIDS Parte A en curso.

En el ensayo clínico que inscribió pacientes no tratados previamente (PUP) y pacientes mínimamente tratados (MTP) (definidos como aquellos que han tenido hasta \leq 3 DE a un producto de factor VIII en el momento de la inscripción), se detectaron inhibidores de factor VIII en 23 de 42 pacientes con una mediana (intervalo) de 9 (4 - 42) DE en el

momento de la primera prueba positiva de inhibidores. De estos, 6 pacientes tenían inhibidores de título bajo ($\leq 5,0$ UB) y 17 pacientes tenían inhibidores de título alto ($> 5,0$ BU).

Pacientes pediátricos

En estudios clínicos finalizados con 51 PTP pediátricos, la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en niños son similares a las de los adultos. En el estudio clínico finalizado de 43 PUP/MTP pediátricos, la reacción adversa reportada más frecuentemente fue la de los inhibidores del factor VIII.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se tienen informes de síntomas de sobredosis

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIÓN

Kovaltry se encuentra disponible en forma de polvo liofilizado envasado en viales 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 set de administración. Tamaños disponibles:

Concentración nominal (UI)	Diluyente (ml)	Código de color
250	2,5	Azul
500	2,5	Verde
1000	2,5	Rojo
2000	5,0	Amarillo
3000	5,0	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

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 periodo 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.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Medicamento de uso delicado.

Fabricante:

Polvo liofilizado: Bayer HealthCare LLC, Berkley, CA94710, Estados Unidos.

Diluyente: Bayer AG, Alemania y Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG, Alemania.

Para Bayer HealthCare LLC, Estados Unidos.

En Argentina importado y distribuido por:

Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652, Munro, Bs.As. Argentina

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 59.235

Versión: CCDS 04

Fecha de la última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.01.15 18:28:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.15 18:28:18 -03:00

Información para el paciente

Kovaltry

Factor Antihemofílico (Recombinante)

Polvo liofilizado para solución para inyección intravenosa:
Reconstitución con adaptador de vial

VENTA BAJO RECETA

ELABORADO EN USA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a recibir este medicamento ya que contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda o pregunta, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si sus síntomas son los mismos que los suyos.

Si sufre cualquiera de los efectos secundarios, hable con su médico o farmacéutico.

Esto incluye algún posible efecto secundario no mencionado en este prospecto.

Qué hay en este prospecto:

1. ¿Qué es Kovaltry y para qué se usa?
2. ¿Qué necesita saber antes de utilizar Kovaltry?
3. ¿Cómo usar Kovaltry?
4. Posibles efectos secundarios
5. ¿Cómo almacenar Kovaltry?
6. Contenido del empaque y otra información

Kovaltry 250, 500, 1000, 2000, 3000 UI, polvo y solvente para solución inyectable

La sustancia activa es el factor VIII antihemofílico recombinante humano (octocog alfa).

1. ¿QUÉ ES KOVALTRY Y PARA QUÉ SE USA?

Kovaltry se utiliza para el tratamiento y la prevención (profilaxis) de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

También se usa para el tratamiento profiláctico de menores de edad con el fin de reducir la frecuencia de episodios de hemorragia espontáneos en la hemofilia A y

disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Este preparado no contiene factor de von Willebrand y por lo tanto, no deberá emplearse en casos de enfermedad de von Willebrand.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR KOVALTRY?

No utilice Kovaltry

-Si es alérgico (hipersensible) a octocog alfa o cualquier otro de los ingredientes de Kovaltry.

-Si ha tenido reacciones alérgicas a las proteínas de ratón o de hámster.

Si no está seguro de esto, pregunte a su médico.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de utilizar Kovaltry

- Si es alérgico a las proteínas de ratón o de hámster.
- Si siente opresión en el pecho, mareo, malestar general o que está por desmayarse, o si siente mareos al ponerse de pie, quizá tenga una reacción alérgica repentina, grave y poco frecuente (llamada reacción anafiláctica) a Kovaltry. Si esto ocurriera, **suspenda la administración del producto** de inmediato y busque orientación médica.
- Posiblemente su médico realice algunas pruebas para asegurar que su dosis actual de Kovaltry le aporte concentraciones adecuadas de factor VIII.
- Si no logra controlar la hemorragia con su dosis habitual de Kovaltry, consulte a su médico de inmediato. Es posible que haya desarrollado inhibidores del factor VIII y el médico realizará algunas pruebas para confirmarlo. Los inhibidores del factor VIII son anticuerpos que circulan en la sangre y bloquean el factor VIII que usted se administra, lo que reduce su eficacia para prevenir y controlar el sangrado.
- Si formó previamente un inhibidor del factor VIII y cambia productos de factor VIII, podría estar en riesgo de que el inhibidor aparezca de nuevo.
- Si la administración de Kovaltry se realiza mediante dispositivo de acceso venoso central (*central venous Access devices*, CVADs), no se puede excluir la posibilidad de que se presenten infecciones relacionadas con el catéter. Estas infecciones no se relacionan con el producto, sino con el dispositivo.
- Informe a su médico si alguna vez le han notificado que usted presenta alguna enfermedad cardíaca o que está en riesgo de padecerla.

Otros medicamentos y Kovaltry

No se sabe de ninguna interacción con otros medicamentos. Sin embargo, informe a su médico o farmacéutico si está tomando o tomó recientemente cualquier otro producto farmacéutico, incluidos los medicamentos de venta libre.

Embarazo y lactancia

No se tiene experiencia en cuanto al uso de Kovaltry durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de usar este producto.

Conducción y uso de maquinaria

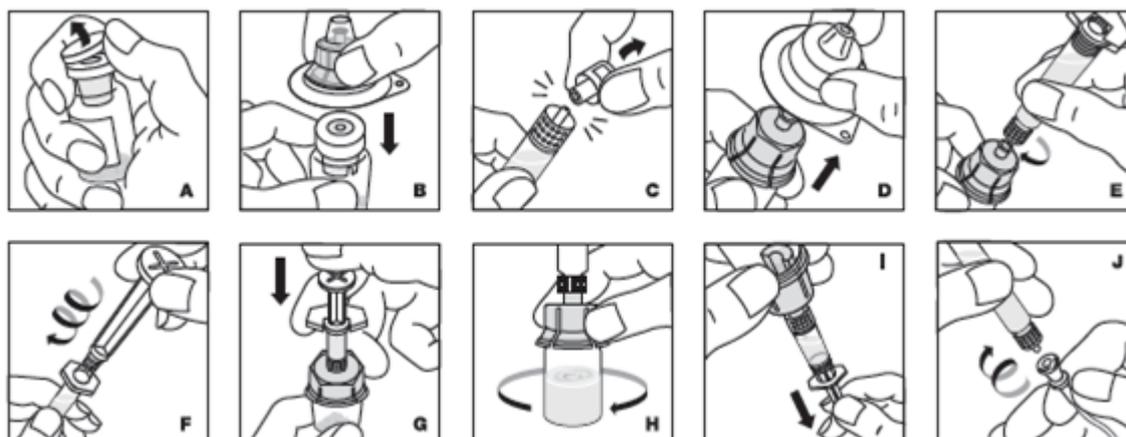
No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

3. ¿CÓMO USAR KOVALTRY?

Kovaltry se administra exclusivamente por vía intravenosa y debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

La reconstitución y administración se deben realizar en condiciones asépticas (es decir, limpias y sin gérmenes). Use exclusivamente los dispositivos médicos (adaptador para viales, jeringa precargada con solvente y equipo de punción venosa) de reconstitución y administración que vienen en cada empaque de Kovaltry. Si el empaque está abierto o dañado, no use ese dispositivo médico. Si estos componentes no pueden ser utilizados, por favor contacte con su médico.

Kovaltry no debe mezclarse con otras soluciones de infusión. Siga al pie de la letra las instrucciones que su médico le haya dado y use como guía las siguientes instrucciones:



Reconstitución y administración con la presentación de adaptador para viales:

1. Lave sus manos perfectamente con agua tibia y jabón.
2. Caliente el vial cerrado y la jeringa entre las manos hasta que adquieran una temperatura confortable (no más de 37°C).
3. Retire la tapa protectora del vial (A) y limpie el tapón de goma con un hisopo estéril (o use un aerosol antiséptico).
4. Coloque el vial del producto sobre una superficie firme y antideslizante. Desprenda la cubierta de papel del recipiente de plástico del adaptador para viales. No retire el adaptador del recipiente de plástico. Sosteniendo el recipiente del adaptador, colóquelo sobre el vial del producto y presiónelo con firmeza hacia abajo (B). El adaptador entrará en la tapa del vial. No retire todavía el recipiente del adaptador.
5. Mientras sostiene la jeringa por el cilindro, desprenda la tapa de la punta de la jeringa (C). No toque la punta de la jeringa, ni con su mano ni con ninguna otra superficie. Coloque la jeringa a un lado para usarla más tarde.
6. Ahora, retire y deseche el recipiente del adaptador (D).
7. Atornille la jeringa precargada en el adaptador para viales roscado, girándola hacia la derecha (E).
8. Sostenga en posición vertical la jeringa precargada de agua estéril inyectable, sujete el émbolo como se indica en el diagrama y fije el émbolo atornillándolo firmemente hacia la derecha en el tapón roscado (F).
9. Inyecte el diluyente presionando lentamente el émbolo hacia abajo (G).
10. Haga girar suavemente el vial hasta que se disuelva todo el material (H). No agite el vial. Asegúrese de que el polvo se disuelva por completo. No use ninguna solución que contenga partículas visibles o que se vea turbia.

11. Sostenga el vial por un extremo sobre el adaptador para viales y la jeringa (I). Cargue la jeringa tirando lenta y suavemente del émbolo hacia afuera. Cerciórese de que todo el contenido del vial pase a la jeringa. **Eliminar la mayor cantidad de aire posible antes de retirar la jeringa del vial empujando lenta y cuidadosamente el aire de nuevo dentro del vial.**
12. Aplique un torniquete.
13. Decida el lugar de inyección y prepárelo en forma antiséptica.
14. Puncie la vena y asegure el equipo de punción venosa con una tira adhesiva.
15. Mientras sostiene el émbolo en su lugar, retire la jeringa del adaptador para viales (este último debe permanecer unido al vial). Fije la jeringa al equipo de punción venosa y asegúrese de que no entre sangre a la jeringa (J).
16. Retire el torniquete.
17. Inyecte la solución por vía intravenosa durante varios minutos, mientras vigila la posición de la aguja. Aunque la velocidad de administración dependerá del confort del paciente, la tasa máxima de infusión no debe ser de más de 2 ml/min.
18. Si fuera necesario administrar otra dosis, use una jeringa nueva con el producto reconstituido tal como se explicó anteriormente.
19. Si no se requiere otra dosis, retire el equipo de punción venosa y la jeringa. Presione con firmeza con un hisopo el lugar de inyección en el brazo extendido durante 2 minutos aproximadamente. Por último, aplique un pequeño apósito de compresión a la herida.

Los productos médicos parenterales deben ser inspeccionados en busca de partículas y cambios de color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Tratamiento de la hemorragia

La cantidad de Kovaltry que debe usar y la frecuencia de uso del mismo, dependen de muchos factores como el peso, la severidad de la hemofilia, la ubicación e intensidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y su concentración, y la concentración de factor VIII necesaria.

Su médico calculará la dosis de Kovaltry y le dirá con qué frecuencia deberá usarlo para lograr el nivel de actividad de factor VIII necesario en su sangre. El médico deberá ajustar siempre la cantidad de Kovaltry que se va a administrar, así como la frecuencia

de administración, en función de sus necesidades individuales. En ciertas circunstancias se pueden requerir cantidades más grandes que las calculadas, en especial para la dosis inicial.

Prevención de hemorragias

Si usa Kovaltry para prevenir hemorragias (profilaxis), el médico calculará la dosis más adecuada para su caso. Por lo general, la dosis se ubica entre 20 y 40 UI de octocog alfa por kilogramo de peso corporal, administradas cada dos a tres días. No obstante, en algunos casos, sobre todo entre menores de edad, podrían necesitarse intervalos más cortos entre dosis o dosis más altas.

Pruebas de laboratorio

Se recomienda enfáticamente la realización de pruebas de laboratorio apropiadas del plasma, a intervalos adecuados, para asegurar que se hayan alcanzado y se mantengan concentraciones adecuadas de factor VIII. En los casos de cirugía mayor en particular, se debe vigilar estrechamente la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación.

Si las hemorragias no se controlan

Si la concentración de factor VIII en el plasma no alcanza los niveles esperados, o si la administración de una dosis aparentemente adecuada no controla la hemorragia, es probable que haya formado inhibidores del factor VIII. Esto lo debe verificar un médico con experiencia.

Si tiene la impresión de que el efecto de Kovaltry es demasiado fuerte o demasiado débil, hable con su médico.

Pacientes con inhibidores

Si su médico le dijo que ha formado inhibidores del factor VIII, es posible que necesite usar una dosis más alta de Kovaltry para controlar las hemorragias. Si esta dosis no controla la hemorragia, es posible que su médico considere recetarle un producto adicional, concentrado de factor VIIa, o concentrado de complejo de protrombina (activado).

Estos tratamientos deben ser recetados por médicos con experiencia en la atención de pacientes con hemofilia A. Hable con su médico si desea más información acerca de esto.

No aumente la dosis de Kovaltry que usa para controlar sus hemorragias sin consultar a su médico.

Velocidad de administración

Kovaltry se debe inyectar por vía intravenosa en el transcurso de varios minutos. La velocidad de administración la determina el grado de confort del paciente.

Duración del tratamiento

Su médico le dirá con qué frecuencia e intervalos se debe administrar Kovaltry. Por lo general, la terapia de sustitución con Kovaltry es un tratamiento de por vida.

Si utiliza más Kovaltry del que debe

No se tienen informes de síntomas de sobredosis con el factor VIII antihemofílico recombinante. Si se ha administrado más Kovaltry del que debería, informe a su médico. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247-

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

Si olvida administrar Kovaltry

Administre de inmediato su próxima dosis y siga haciéndolo a intervalos regulares, tal como se lo haya recomendado su médico.

No se administre una dosis doble para compensar una dosis que olvidó.

Si deja de utilizar Kovaltry

No deje de usar Kovaltry sin consultar a su médico.

Si tiene más preguntas acerca del uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, Kovaltry puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve grave o nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Frecuentes (afectan de 1 a 10 pacientes de cada 100):

- Nódulos linfáticos inflamados
- Palpitaciones cardiacas
- Taquicardia
- Dolor estomacal
- Malestar estomacal
- Indigestión
- Fiebre
- Malestar en el pecho
- Reacciones locales en el lugar de la inyección
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Problemas para conciliar el sueño
- Sarpullido / erupción de la piel

Poco frecuentes (1 a 10 pacientes de cada 1.000):

- Reacciones por hipersensibilidad, como una reacción alérgica repentina y grave (choque anafiláctico, es decir, sensación de opresión en el pecho o malestar general, mareo y náusea, y presión sanguínea ligeramente más baja, lo que puede hacerle sentir que se desmaya al ponerse de pie)
- Disgeusia (alteración del sentido del gusto)
- Urticaria
- Rubor (enrojecimiento del rostro)
- Inhibidor (anticuerpos)

Para niños no tratados previamente o tratados mínimamente (menos de 3 días de tratamiento) con medicamentos de Factor VIII:

Muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Inhibidor (anticuerpos) puede formarse muy frecuentemente (más de 1 de cada 10 pacientes). Los inhibidores del factor VIII son anticuerpos en la sangre que pueden impedir que el factor VIII que está utilizando funcione correctamente. Consulte a su proveedor de atención médica para que se le realicen análisis de sangre a su niño para descartar el desarrollo de los inhibidores del factor VIII - Fiebre

Común (afecta a 1 a 10 pacientes de cada 100):

- Sarpullido
- Rubor (enrojecimiento del rostro)

Si considera que cualquiera de los efectos secundarios que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. ¿CÓMO ALMACENAR KOVALTRY?

Conserve Kovaltry a temperaturas entre 2 y 8°C hasta por 30 meses a partir de la fecha de fabricación. No lo congele. Dentro de ese intervalo, Kovaltry puede guardarse por un solo periodo de hasta 12 meses a temperaturas de hasta 25 °C.

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.

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.

6. CONTENIDO DEL EMPAQUE Y OTRA INFORMACIÓN

¿Qué contiene Kovaltry?

Kovaltry viene en forma de polvo y solvente para solución inyectable.

Polvo

La sustancia **activa** es el factor VIII antihemofílico recombinante humano (octocog alfa), producido mediante tecnología de ADN recombinante.

Los **otros** ingredientes son glicina, cloruro de sodio, cloruro de calcio, histidina, polisorbato 80 y sacarosa.

Solvente

Agua para inyección esterilizada.

Kovaltry 250 UI:

El vial con el polvo contiene 250 UI (unidades internacionales) de octocog alfa. Una vez reconstituido con el agua para inyección, cada vial contiene octocog alfa 100 UI/ml.

Kovaltry 500 UI:

El vial con el polvo contiene 500 UI (unidades internacionales) de octocog alfa. Una vez reconstituido con el agua para inyección, cada vial contiene octocog alfa 200 UI/ml.

Kovaltry 1000 UI:

El vial con el polvo contiene 1000 UI (unidades internacionales) de octocog alfa. Una vez reconstituido con el agua para inyección, cada vial contiene octocog alfa 400 UI/ml.

Kovaltry 2000 UI:

El vial con el polvo contiene 2000 UI (unidades internacionales) de octocog alfa. Una vez reconstituido con el agua para inyección, cada vial contiene octocog alfa 400 UI/ml.

Kovaltry 3000 UI:

El vial con el polvo contiene 3000 UI (unidades internacionales) de octocog alfa. Una vez reconstituido con el agua para inyección, cada vial contiene octocog alfa 600 UI/ml.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE
BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN
NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Medicamento de uso delicado.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde
0800-333-1234*

Fabricante:

Polvo liofilizado: Bayer HealthCare LLC, Berkley, CA94710, Estados Unidos.

Diluyente: Bayer AG, Alemania y Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG,
Alemania.

Para Bayer HealthCare LLC, Estados Unidos.

En Argentina importado y distribuido por:

Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652, Munro, Bs.As. Argentina

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 59.235



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.01.15 18:30:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.15 18:30:50 -03:00