

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 250/500/1000/2000/3000 UI de factor VIII de coagulación humano.

- Un ml de Kovaltry 250 UI contiene aproximadamente 100 UI (250 UI / 2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano recombinante (DCI: octocog alfa) después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables.
- Un ml de Kovaltry 500 UI contiene aproximadamente 200 UI (500 UI / 2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano recombinante (DCI: octocog alfa) después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables.
- Un ml de Kovaltry 1000 UI contiene aproximadamente 400 UI (1000 UI / 2,5 ml) de factor VIII de coagulación humano recombinante (DCI: octocog alfa) después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables.
- Un ml de Kovaltry 2000 UI contiene aproximadamente 400 UI (2000 UI / 5 ml) de factor VIII de coagulación humano recombinante (DCI: octocog alfa) después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables.
- Un ml de Kovaltry 3000 UI contiene aproximadamente 600 UI (3000 UI / 5 ml) de factor VIII de coagulación humano recombinante (DCI: octocog alfa) después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables.

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de Kovaltry es, aproximadamente, de 4000 UI/mg de proteína.

El octocog alfa (factor VIII de coagulación humano recombinante de longitud completa (ADN r)) es una proteína purificada con 2332 aminoácidos. Está producida mediante tecnología de ADN recombinante en células de riñón de crías de hámster (BHK) en las que se introduce el gen del factor VIII humano. Kovaltry se prepara sin la adición de ninguna proteína de origen humano o animal en el proceso de cultivo celular, purificación o formulación final.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable (adaptador de vial).

Polvo: sólido de color blanco o ligeramente amarillento.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables, solución transparente.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII). Kovaltry se puede utilizar en todos los grupos de edad.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento se debe realizar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

#### Posología

La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del déficit de factor VIII, de la localización y la intensidad de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar actual de la OMS para medicamentos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se puede expresar en porcentaje (referido al plasma humano normal) o bien, en Unidades Internacionales (referido a un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

#### *Tratamiento a demanda*

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 1,5 % - 2,5 % de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando las fórmulas siguientes:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor VIII (% o UI/dl) x recíproco de la recuperación observada (esto es, 0,5 para una recuperación del 2,0 %).

La cantidad y frecuencia de la administración se debe adaptar a la respuesta clínica en cada caso individual.

En el caso de los episodios de hemorragia siguientes, el nivel de actividad del factor VIII no podrá ser inferior al nivel indicado (en % del normal), en el período correspondiente. La tabla siguiente se puede utilizar como guía posológica en episodios de hemorragia e intervenciones quirúrgicas:

**Tabla 1: Guía posológica en episodios de hemorragia e intervenciones quirúrgicas**

<b>Grado de hemorragia/Tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosificación (horas)/ Duración del tratamiento (días)</b>
<u>Hemorragia</u> Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral	20 - 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización de la herida
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la perfusión cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más, hasta que el dolor y discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
<u>Cirugía</u> Cirugía menor incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización.
Cirugía mayor	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida; después tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30 % al 60 % (UI/dl).

#### *Profilaxis*

En la profilaxis a largo plazo para prevenir hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales para adolescentes ( $\geq 12$  años) y pacientes adultos son de 20 a 40 UI de Kovaltry por kg de peso corporal de dos a tres veces por semana.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, puede ser necesario un intervalo de dosis más corto o dosis mayores.

#### *Pacientes no tratados previamente*

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de Kovaltry en pacientes no tratados previamente. Los datos disponibles son limitados.

#### *Población pediátrica*

Se ha realizado un ensayo de eficacia y seguridad en niños de 0-12 años de edad (ver sección 5.1); se dispone de datos limitados en niños menores de 1 año.

Las dosis profilácticas recomendadas son de 20-50 UI/kg dos veces por semana, tres veces por semana o en días alternos, dependiendo de las necesidades individuales. Para los pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones de dosis son las mismas que para los adultos.

## Forma de administración

### Vía intravenosa

Kovaltry se debe administrar por vía intravenosa durante 2-5 minutos, dependiendo del volumen total. La velocidad de administración se determinará en función del grado de bienestar del paciente (velocidad máxima de inyección: 2 ml/min).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6. y el prospecto.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Reacciones alérgicas conocidas a las proteínas de ratón o hámster.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con la administración de Kovaltry. Si se producen síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el uso del medicamento inmediatamente y contacten con su médico.

Se debe informar a los pacientes de los signos precoces de reacciones de hipersensibilidad, tales como ronchas, náuseas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el shock.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes al factor VIII (inhibidores) es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, y se cuantifican en Unidades Bethesda (U.B.) por ml de plasma mediante el ensayo modificado. El riesgo de desarrollo de inhibidores está correlacionado con la exposición al factor VIII y con factores genéticos entre otros, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Los inhibidores raramente se forman después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos recurrentes de inhibidores (con titulación baja), después de cambiar de un medicamento de factor VIII a otro en los pacientes que tienen un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por consiguiente, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores tras cambiar de un medicamento a otro.

En general, todos los pacientes tratados con medicamentos con factor VIII de la coagulación deben ser controlados cuidadosamente mediante observación clínica y pruebas de laboratorio adecuadas para determinar la presencia de inhibidores.

Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor VIII esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas de la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con niveles elevados de inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser eficaz y se deben contemplar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe correr a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y en los inhibidores del factor VIII.

## Acontecimientos cardiovasculares

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de padecer un acontecimiento cardiovascular que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII. En particular, en aquellos con factores de riesgo cardiovascular, el aumento de los niveles de factor VIII que se produce tras la administración puede hacer que el paciente tenga el mismo riesgo de oclusión de un vaso o de padecer un infarto de miocardio que el del resto de la población no hemofílica. Por consiguiente, se debe evaluar la presencia de factores de riesgo cardíaco en los pacientes.

## Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como por ejemplo, infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter. Estas complicaciones no se han asociado con el medicamento en sí mismo.

## Registro

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Kovaltry a un paciente, se registre el nombre del medicamento y su número de lote con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del medicamento.

## Población pediátrica

Las advertencias y precauciones descritas se aplican tanto a adultos como a niños.

## Contenido en sodio

*Para la dosificación de 250/500/1000 UI:*

Después de la reconstitución este medicamento contiene 0,081 mmol de sodio por vial de solución reconstituida (lo que equivale a 1,86 mg por vial). Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

*Para la dosificación de 2000/3000 UI:*

Después de la reconstitución este medicamento contiene 0,156 mmol de sodio por vial de solución reconstituida (lo que equivale a 3,59 mg por vial). Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han notificado interacciones de medicamentos de factor VIII de coagulación humano (ADN r) con otros medicamentos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Puesto que la hemofilia A es excepcional en mujeres, no se dispone de experiencia sobre el uso de factor VIII durante el embarazo. No se han realizado estudios para la reproducción en animales con el factor VIII.

Por consiguiente, factor VIII solo se utilizará durante el embarazo si está claramente indicado.

## Lactancia

Se desconoce si Kovaltry se excreta en la leche materna. No se ha estudiado su excreción en animales. Por consiguiente, factor VIII solo se utilizará durante la lactancia si está claramente indicado.

## Fertilidad

No se han realizado estudios sobre fertilidad en animales con Kovaltry y su efecto sobre la fertilidad humana no ha sido determinado mediante ensayos clínicos controlados. Dado que Kovaltry es una proteína de sustitución del factor VIII endógeno, no es de esperar que se produzcan reacciones adversas sobre la fertilidad.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Si los pacientes experimentan mareo u otros síntomas que afecten a su capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que remita el efecto.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que puede incluir angioedema, quemazón y escozor en el lugar de perfusión, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, sibilancia) y en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluso shock).

Puede producirse un desarrollo de anticuerpos a proteína de ratón y hámster con reacciones de hipersensibilidad asociadas.

Los pacientes con hemofilia A pueden formar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si aparecen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un médico especialista en hemofilia.

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (nivel de SOC y término preferente). Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: Frecuentes: ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes: ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 2: Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en los ensayos clínicos**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Linfadenopatía	frecuente
<b>Trastornos cardiacos</b>	Palpitaciones, taquicardia sinusal	frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal, malestar abdominal, dispepsia	frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Pirexia, malestar en el pecho, reacción en el lugar de la inyección*	frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Hipersensibilidad	poco frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea, mareos	frecuente
	Disgeusia	poco frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Prurito, erupción**, dermatitis alérgica	frecuente
	Urticaria	poco frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>	Sofocos	poco frecuente

\*incluye extravasación en el lugar de la inyección, hematoma, dolor en el lugar de la perfusión, prurito, hinchazón

\*\*erupción, erupción eritematosa, erupción pruriginosa

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Inmunogenicidad*

Se ha evaluado la inmunogenicidad de Kovaltry en pacientes tratados previamente. Durante los ensayos clínicos realizados con Kovaltry en unos 200 pacientes pediátricos y adultos diagnosticados de hemofilia A grave (FVIII < 1 %) con exposición anterior a concentrados de factor VIII  $\geq$  50 ED, no aparecieron casos de inhibidores.

##### *Población pediátrica*

En ensayos clínicos completados con 71 pacientes pediátricos tratados previamente, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños fueron semejantes a las de los adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9 Sobredosis**

No se ha notificado ningún síntoma de sobredosis con factor VIII de la coagulación humano de origen recombinante.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: Factor VIII de la coagulación, código ATC B02BD02

#### Mecanismo de acción

El complejo de factor VIII/factor de von Willebrand (vWF) está formado por dos moléculas (factor VIII y vWF) con funciones fisiológicas diferentes. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al vWF presente en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, formándose el coágulo. La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a la presencia de niveles reducidos de factor VIII:C que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. El tratamiento de sustitución aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, obteniéndose una corrección temporal del déficit de este factor y de la diátesis hemorrágica.

Kovaltry no contiene factor de von Willebrand.

#### Efectos farmacodinámicos

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) está prolongado en las personas que padecen hemofilia. La determinación del TTPa es un ensayo *in vitro* convencional para determinar la actividad biológica del factor VIII. El tratamiento con rFVIII normaliza el TTPa de forma similar al factor VIII derivado del plasma.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Control y prevención de hemorragias*

Se han realizado dos ensayos aleatorizados multicéntricos abiertos no controlados de diseño cruzado en adultos y adolescentes con hemofilia A grave (< 1 %) tratados previamente y un ensayo multicéntrico abierto no controlado en niños < 12 años con hemofilia A grave tratados previamente.

En total, se incluyeron 204 sujetos en el programa de ensayos clínicos, 153 sujetos  $\geq$  12 años y 51 sujetos < 12 años. 140 sujetos fueron tratados durante al menos 12 meses y 55 de ellos durante una mediana de 24 meses.



**Tabla 3: Tasas de consumo y de éxito global (pacientes tratados con solo profilaxis)**

	Niños pequeños (0 < 6 años)	Niños mayores (6 < 12 años)	Adolescentes y adultos 12-65 años			Total
			Ensayo 1	Ensayo 2 Dosificación 2 x/semana	Ensayo 2 Dosificación 3 x/semana	
<b>Participantes en el ensayo</b>	25	26	62	28	31	172
<b>Dosis/inyección profilaxis, UI/kg PC Mediana (mín, máx)</b>	36 UI/kg (21; 58 UI/kg)	32 UI/kg (22; 50 UI/kg)	31 UI/kg (21; 43 UI/kg)	30 UI/kg (21; 34 UI/kg)	37 UI/kg (30; 42 UI/kg)	32 UI/kg (21; 58 UI/kg)
<b>ABR – todas las hemorragias (mediana, Q1,Q3)</b>	2,0 (0,0; 6,0)	0,9 (0,0; 5,8)	1,0 (0,0; 5,1)	4,0 (0,0; 8,0)	2,0 (0,0; 4,9)	2,0 (0,0; 6,1)
<b>Dosis/inyección para tratamiento hemorragia Mediana (mín; máx)</b>	39 UI/kg (21;72 UI/kg)	32 UI/kg (22; 50 UI/kg)	29 UI/kg (13; 54 UI/kg)	28 UI/kg (19; 39 UI/kg)	31 UI/kg (21; 49 UI/kg)	31 UI/kg (13; 72 UI/kg)
<b>Tasa de éxito*</b>	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR: tasa anualizada de hemorragias

Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil

PC: peso corporal

\*Tasa de éxito definida como % de hemorragias tratadas satisfactoriamente con  $\leq 2$  perfusiones

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético (FC) de Kovaltry ha sido evaluado en pacientes con hemofilia A grave tratados previamente después de la administración de 50 UI/kg a 21 sujetos  $\geq 18$  años, 5 sujetos  $\geq 12$  años y  $< 18$  años, y 19 sujetos  $< 12$  años.

Se ha desarrollado un modelo FC poblacional basado en todas las mediciones disponibles de FVIII (procedentes de un denso muestreo FC y de todas las muestras de recuperación de los 3 ensayos clínicos), lo que ha permitido el cálculo de los parámetros FC para los sujetos de los diversos ensayos. La tabla 4 siguiente muestra los parámetros de FC basados en el modelo FC poblacional.

**Tabla 4: Parámetros FC (media geométrica (%CV) basados en ensayo cromogénico. \***

Parámetro FC	≥ 18 años N = 109	12-< 18 años N = 23	6-< 12 años N = 27	0-< 6 años N = 24
T <sub>1/2</sub> (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IU.h/dl) **	1858 (38)	1523 (27)	1242 (35)	970 (25)
CL (dl/h/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V <sub>ss</sub> (dl/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

\* Basados en estimaciones de FC poblacional

\*\*AUC calculada para una dosis de 50 UI/kg

Las mediciones farmacocinéticas repetidas después de 6 a 12 meses de tratamiento profiláctico con Kovaltry no mostraron ningún cambio relevante en las características farmacocinéticas después del tratamiento prolongado.

En un ensayo internacional en el que participaron 41 laboratorios clínicos, el rendimiento de Kovaltry en ensayos de FVIII:C se evaluó y comparó con el de un producto de rFVIII de longitud completa comercializado. Se obtuvieron resultados concordantes para ambos productos. El FVIII:C de Kovaltry se puede medir en plasma mediante un ensayo de coagulación de una etapa, así como con un ensayo cromogénico, utilizando los métodos habituales del laboratorio.

El análisis de los valores de recuperación *incrementales* registrados en pacientes tratados previamente ha demostrado una mediana de incremento mayor del 2 % (> 2 UI/dl) por UI/kg de peso corporal para Kovaltry. Este valor es similar a los valores registrados con el factor VIII derivado del plasma humano. No hubo cambios relevantes a lo largo del periodo de tratamiento de 6-12 meses.

**Tabla 5: Resultado de recuperación incrementales en fase III**

Participantes en el ensayo	N = 115
Resultados del ensayo cromogénico Mediana; (Q1; Q3) (UI/dl / UI/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Resultados de ensayo de una etapa Mediana; (Q1; Q3) (UI/dl / UI/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan un riesgo especial para los seres humanos, sobre la base de la farmacología de seguridad, genotoxicidad *in vitro*, y estudios de toxicidad a dosis repetidas a corto plazo. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad a dosis repetidas de más de 5 días de duración, estudios de toxicidad para la reproducción ni estudios de carcinogénesis. Dichos estudios no se consideran importantes, debido a la producción de anticuerpos contra las proteínas heterólogas humanas en animales. Además, el FVIII es una proteína intrínseca y no se tiene constancia que cause ningún efecto sobre la reproducción o la carcinogénesis.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Polvo

Sacarosa

Histidina

Glicina

Cloruro de sodio

Cloruro de calcio

Polisorbato 80

## Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Sólo se debe utilizar para la reconstitución y administración el equipo de perfusión suministrado, ya que se pueden producir fallos en el tratamiento debido a la adsorción del factor VIII recombinante de la coagulación a la superficie interna de algunos equipos de perfusión.

### **6.3 Periodo de validez**

30 meses

La estabilidad química y física en uso después de la reconstitución se ha demostrado durante 3 horas a temperatura ambiente.

Tras la reconstitución, desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario.

No refrigerar una vez reconstituido.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (2°C - 8°C).

No congelar.

Conservar el vial y la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Durante el periodo de validez total de 30 meses, el medicamento envasado en el embalaje exterior se puede conservar a una temperatura de hasta 25°C durante un periodo máximo de 12 meses. En este caso, el medicamento caduca al finalizar el periodo de 12 meses o en la fecha de caducidad indicada en el vial del medicamento, según cuál sea antes. Se debe anotar la nueva fecha de caducidad en el embalaje exterior.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación**

Cada envase de Kovaltry contiene:

- un vial con el polvo (vial de vidrio tipo 1, transparente, de 10 ml con tapón de mezcla de caucho halogenobutílico gris y sello de aluminio)
- una jeringa precargada con 2,5 ml (para 250 UI, 500 UI y 1000 UI) o con 5 ml (para 2000 UI y 3000 UI) de disolvente (cilindro de vidrio tipo 1, transparente, con tapones de mezcla de caucho bromobutílico gris)
- un émbolo
- un adaptador de vial
- un equipo para punción venosa

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

El prospecto incluido en el envase de Kovaltry contiene las instrucciones para su preparación y administración.

El medicamento reconstituido es una solución transparente e incolora.

El polvo de Kovaltry se debe reconstituir únicamente con el disolvente suministrado (2,5 ml o 5,0 ml de agua para preparaciones inyectables) en la jeringa precargada y el adaptador de vial. Para la perfusión, el medicamento se debe preparar en condiciones asépticas. Si alguno de los componentes del envase está abierto o dañado, no use este componente.

Tras la reconstitución, la solución es transparente. Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas o un cambio de color antes de su administración. No utilizar Kovaltry si se observan partículas o turbidez en su interior.

Una vez reconstituida, la solución se transfiere de nuevo a la jeringa. Kovaltry se debe reconstituir y administrarse con los componentes (adaptador de vial, jeringa precargada, equipo para punción venosa) suministrados en cada envase.

El medicamento reconstituido se debe filtrar antes de la administración para eliminar posibles partículas presentes en la solución. La filtración se consigue utilizando el adaptador de vial. El equipo para punción venosa que se facilita con el producto no debe ser usado para la extracción de sangre pues contiene un filtro en línea.

Para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemania

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/ 1/15/1076/002 - Kovaltry 250 UI  
EU/ 1/15/1076/012 - Kovaltry 250 UI  
EU/ 1/15/1076/004 - Kovaltry 500 UI  
EU/ 1/15/1076/014 - Kovaltry 500 UI  
EU/ 1/15/1076/006 - Kovaltry 1000 UI  
EU/ 1/15/1076/016 - Kovaltry 1000 UI  
EU/ 1/15/1076/008 - Kovaltry 2000 UI  
EU/ 1/15/1076/010 - Kovaltry 3000 UI

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 18 de Febrero de 2016

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

04/2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.