ASPECTOS DESTACADOS ACERCA DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar ALTUVIIIO® de forma segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de ALTUVIIIO.

ALTUVIIIO [factor antihemofílico (recombinante), proteína de fusión Fc-VWF-XTEN-ehtl], polvo liofilizado para solución, para uso intravenoso

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2023

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencias y precauciones (5.2)	12/2025

INDICACIONES Y USO

ALTUVIIIO [factor antihemofílico (recombinante), proteína de fusión Fc-VWF-XTEN-ehtl] es un concentrado de factor VIII derivado de ADN recombinante, indicado para usar en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

- Tratamiento profiláctico de rutina para reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos
- Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos
- Tratamiento perioperatorio de las hemorragias (1)

Limitación de uso:

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

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Solo para uso intravenoso.

- Cada etiqueta del vial de ALTUVIIIO indica la actividad del Factor VIII en unidades internacionales (UI o unidad). (2.1)
- Para tratamiento profiláctico de rutina: 50 UI/kg una vez a la semana. (2.1)
- Para el tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos y tratamiento perioperatorio: 50 UI/kg (2.1)

  Incremento estimado del factor VIII (UI/dL o % de lo normal) = 50 UI/kg x 2 (UI/dL por UI/kg) (2.1)

  Para lograr un nivel de actividad objetivo específico de Factor VIII, use la siguiente fórmula: Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado de Factor VIII (UI/dL o % de lo normal) x 0.5 (UI/kg por UI/dL). (2.1)

PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

Para inyección: nominalmente 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000 o 4000 UI, polvo liofilizado en viales unidosis para reconstitución. (3)

CONTRAINDICACIONES

No use en pacientes que hayan tenido reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo anafilaxia, a ALTUVIIIO o a los excipientes de ALTUVIIIO. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, con ALTUVIIIO. Si aparecen síntomas, interrumpa inmediatamente la administración de ALTUVIIIO e inicie el tratamiento adecuado. (5.1)
- Se han informado anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII. Si se prevé que no se alcanzarán los niveles de actividad plasmática de Factor VIII o si la hemorragia no se controla con la dosis apropiada, realice un ensayo que mida la concentración de inhibidores del Factor VIII. (5.2, 5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia >10%) son dolor de cabeza y artralgias. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Bioverativ Therapeutics Inc. (UNA EMPRESA DE SANOFI) al 1-800-633-1610 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Uso pediátrico: No es necesario ajustar la dosis en esta población. (8.4)

Vea la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y el etiquetado del paciente aprobado por la FDA.

Revisión: 12/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO
2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Dosis
2.2 Preparación y reconstitución
2.3 Administración
3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Reacciones de hipersensibilidad
5.2 Anticuerpos neutralizantes
5.3 Pruebas de laboratorio para monitoreo
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
6.2 Experiencia posterior a la comercialización
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
12.6 Inmunogenicidad
13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no figuran en la lista.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

ALTUVIIIO está indicado para usar en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

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

Limitación de uso

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

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso después de reconstituir solamente.

2.1 Dosis

- Cada etiqueta del vial de ALTUVIIIO indica la actividad del Factor VIII en unidades internacionales (UI). Una UI corresponde a la actividad de Factor VIII en un mililitro de plasma humano normal, tal como define el estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el concentrado de Factor VIII.
- La asignación de la potencia de ALTUVIIIO se determina usando un ensayo de coagulación de una sola fase basado en el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Se recomienda usar un ensayo de coagulación de una fase validado para medir la actividad de factor VIII de ALTUVIIIO en plasma. El nivel de actividad del Factor VIII ALTUVIIIO se sobreestima mediante el ensayo cromogénico y un reactivo del TTPa basado en ácido elágico en un ensayo de coagulación de una fase en aproximadamente 2.5 veces *[consulte Advertencias y precauciones (5.3)]*.

Para la dosis de 50 UI/kg, el aumento máximo *in vivo* esperado en el nivel de Factor VIII expresado como UI/dL (o % de lo normal) se calculó usando la siguiente fórmula:

Incremento estimado de Factor VIII (UI/dL o % de lo normal) = 50 UI/kg x 2 (UI/dL por UI/kg)

Para lograr un nivel de actividad objetivo específico de Factor VIII, use la siguiente fórmula: Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado de Factor VIII (UI/dL o % de lo normal) x 0.5 (UI/kg por UI/dL).

Tratamiento profiláctico de rutina

La dosis recomendada para el tratamiento profiláctico de adultos y niños es 50 UI/kg de ALTUVIIIO administrado una vez a la semana.

Tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos

La dosis de ALTUVIIIO para el tratamiento a demanda y el control de los episodios hemorrágicos se proporciona en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis para tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos

Tipo de hemorragia	Dosis recomendada	Información adicional
Menor y moderada Por ejemplo: Hemorragias sin complicaciones en las articulaciones, hemorragias musculares leves, hemorragias de la mucosa y subcutáneas	Dosis única de 50 UI/kg	Para episodios hemorrágicos leves y moderados que se presenten en los 2 a 3 días después de la dosis profiláctica, se puede usar una dosis más baja de 30 UI/kg. Se podrían considerar dosis adicionales de 30 o 50 UI/kg cada 2 a 3 días.
Mayor Por ejemplo: hemorragia intracraneal, retroperitoneal, iliopsoas y cuello, hemorragias musculares con síndrome compartimental y hemorragias asociadas con una disminución importante del nivel de hemoglobina	Dosis única de 50 UI/kg	Se podrían considerar dosis adicionales de 30 o 50 UI/kg cada 2 a 3 días.

Para reanudar el tratamiento profiláctico (si corresponde) después del tratamiento de una hemorragia, se recomienda dejar un intervalo de al menos 72 horas entre la última dosis de 50 UI/kg para tratamiento de una hemorragia y la reanudación de la dosis profiláctica. Después, el tratamiento profiláctico se puede continuar de la manera habitual siguiendo el horario regular del paciente.

Tratamiento perioperatorio

La dosis de ALTUVIIIO para el tratamiento perioperatorio se proporciona en la Tabla 2.

Tabla 2: Dosis para el tratamiento perioperatorio

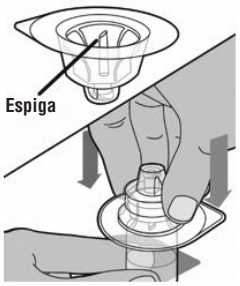
Tipo de cirugía	Dosis preoperatoria	Dosis posoperatoria
Menor Por ejemplo: extracción de dientes	Dosis única de 50 UI/kg	Se podría considerar una dosis adicional de 30 o 50 UI/kg después de 2 a 3 días.
Mayor Por ejemplo: intracraneal, intrabdominal, cirugía de reemplazo articular o procedimientos dentales complicados.	Dosis única de 50 UI/kg	Se pueden administrar dosis adicionales de 30 o 50 UI/kg cada 2 a 3 días, según sea clínicamente necesario, para tratamiento perioperatorio.

2.2 Preparación y reconstitución

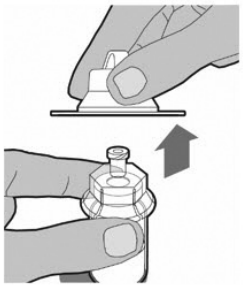
1. Utilice una técnica aséptica y una superficie plana de trabajo durante el procedimiento de reconstitución.
2. Deje el vial de ALTUVIIIO, con el polvo liofilizado blanco a blancuzco, y la jeringa prellenada de diluyente hasta que alcancen la temperatura ambiente antes de usar.
3. Retire la tapa de plástico del vial de ALTUVIIIO y limpie el tapón de goma del vial con una toallita de alcohol. Deje que se seque el tapón de goma.
4. Retire totalmente la protección del paquete del adaptador del vial desprendiendo la tapa. No retire el adaptador del vial del paquete ni toque el interior del paquete del adaptador.



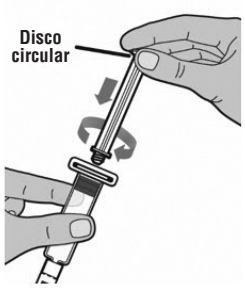
5. Mantenga el vial sobre una superficie plana. Sujete el vial con una mano y con la otra mano, coloque el adaptador del vial en su paquete encima del vial. La espiga debe colocarse directamente por encima del centro del tapón de goma. Empuje el adaptador del vial hasta que la espiga del adaptador del vial perfore el centro del tapón del vial y esté totalmente insertada.



6. Levante la tapa del envase del vial del adaptador y deséchela.



7. Solo use la jeringa prellenada con diluyente proporcionada para reconstituir el medicamento en polvo. Sujete el vástago del émbolo por el disco circular. Coloque la punta del vástago del émbolo al final de la jeringa prellenada de diluyente. Gire el vástago del émbolo hacia la derecha hasta que esté acoplado firmemente.



8. Con una mano, sujete la jeringa prellenada de diluyente directamente debajo de la tapa que debe mirar hacia arriba. Asegúrese de sujetar la jeringa prellenada de diluyente con la parte estriada directamente debajo de la tapa. No usar si se ha quitado la tapa o no se ha colocado de forma segura.
9. Con la otra mano, agarre la tapa y dóblela en un ángulo de 90 grados hasta que se desprenda. Después de desprender la tapa, vera la punta de vidrio de la jeringa prellenada con diluyente. No toque la punta de vidrio de la jeringa prellenada de diluyente ni el interior de la tapa.
10. Asegúrese de que el vial está sobre una superficie plana. Inserte la punta de la jeringa prellenada de diluyente en la abertura del adaptador del vial. Gire la jeringa prellenada de diluyente hacia la derecha hasta que quede bien fijada al adaptador del vial.
11. Empuje lentamente el vástago del émbolo para inyectar todo el líquido (diluyente) de la jeringa prellenada de diluyente en el vial. El vástago del émbolo puede subir ligeramente después. Esto es normal.
12. Con la jeringa prellenada de diluyente todavía conectada al adaptador, remueva suavemente el vial hasta que el polvo esté totalmente disuelto. Compruebe la solución a través del vial para asegurarse de que el polvo esté totalmente disuelto. La solución debe tener un aspecto claro e incoloro a opalescente. No agitar. No use ALTUVIIIO reconstituido si contiene partículas visibles o está turbio. POOLING: el pooling es el proceso de combinar dos o más viales reconstituidos en una jeringa Luer Lock más grande (no incluida en la caja). Si la dosis requiere más de un vial, reconstituya cada vial como se describe anteriormente (consulte los pasos 3-12) con la jeringa de diluyente precargada provista. No separe la jeringa de diluyente precargada hasta que esté listo para conectar la jeringa Luer Lock más grande al siguiente vial. Mantenga el adaptador del vial conectado al vial, ya que lo necesitará para conectar una jeringa Luer Lock más grande. Use una jeringa de plástico Luer

Lock más grande para combinar el contenido de los viales reconstituidos en la jeringa, similar a como se describe en los pasos 13-14. Repita este procedimiento de mezcla con cada vial que vaya a usar. Una vez que haya combinado la dosis requerida, continúe con los pasos de administración utilizando la jeringa Luer Lock más grande.

13. Asegúrese de que el vástago del émbolo se presione hasta el tope y que la jeringa de diluyente esté firmemente unida al adaptador del vial. Ponga el vial boca abajo. Hale lentamente de vástago del émbolo para extraer toda la solución del vial en la jeringa de diluyente. Tenga cuidado para no sacar totalmente el vástago del émbolo de la jeringa de diluyente.
14. Desenrosque suavemente la jeringa de diluyente del adaptador del vial girándolo hacia la derecha. Deseche el vial con el adaptador todavía conectado. Si no está listo para inyectarse, vuelva a colocar la tapa de la jeringa con cuidado en la punta de la jeringa. No toque la punta de la jeringa ni el interior de la tapa.
15. Use lo antes posible ALTUVIIIO reconstituido, pero no más de **3 horas** después de la reconstitución. No toque la punta de vidrio de la jeringa si no se usa inmediatamente después de la reconstitución. Proteja de la luz solar directa. No refrigere después de la reconstitución.

2.3 Administración

Solo para uso intravenoso.

- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No use la solución de ALTUVIIIO si se observa material particulado o decoloración.
- No administre ALTUVIIIO reconstituido en el mismo tubo o envase con otros medicamentos.

Pasos de administración:

1. Conecte la jeringa al extremo conector del tubo del equipo de infusión girándolo hacia la derecha hasta que quede firmemente acoplado.
2. Empuje el vástago del émbolo hasta sacar todo el aire de la jeringa y ALTUVIIIO haya llenado la aguja del equipo de infusión. No empuje la solución de ALTUVIIIO a través de la aguja.
3. Retire la cubierta protectora de la aguja del equipo de infusión.
4. Realice la inyección intravenosa lentamente durante 1 a 10 minutos, según el nivel de comodidad del paciente.
5. Después de infundir ALTUVIIIO, retire y deseche correctamente el equipo de infusión.

3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIONES

ALTUVIIIO está disponible como un polvo liofilizado blanco a blancuzco para reconstituir en viales unidosis de 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000, o 4000 unidades internacionales (UI) por vial.

4 CONTRAINDICACIONES

ALTUVIIIO está contraindicado en pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, al producto o a sus excipientes *[consulte Descripción (11)]*.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, con ALTUVIIIO *[consulte Experiencia postcomercialización (6.2)]*. Los signos y síntomas incluyen, entre otros, urticaria, falta de aliento, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión, náuseas, vómitos y picazón. Interrumpa la administración de ALTUVIIIO si se produce una reacción de hipersensibilidad y trate los síntomas según corresponda.

5.2 Anticuerpos neutralizantes

Se ha informado de la formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII después de la administración de ALTUVIIIO *[consulte Experiencia poscomercialización (6.2)]*. Supervise a todos los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del Factor VIII con las observaciones clínicas y los análisis de laboratorio pertinentes. Si el nivel plasmático de factor VIII del paciente no aumenta como se esperaba o si la hemorragia no se controla después de la administración de ALTUVIIIO, se debe sospechar la presencia de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) y realizar las pruebas adecuadas *[ver Advertencias y Precauciones (5.3)]*

5.3 Pruebas de laboratorio para monitoreo

Si es necesario evaluar la actividad del Factor VIII en plasma, se recomienda usar un ensayo de coagulación de una fase validado *[consulte Dosis y Administración (2)]*. El nivel de actividad del Factor VIII ALTUVIIIO se sobreestima mediante el ensayo cromogénico y un reactivo TTPa específico basado en ácido elágico en un ensayo de coagulación de una fase en aproximadamente 2.5 veces. Si se usan estos ensayos, divida el resultado entre 2.5 para obtener una aproximación del nivel de actividad de Factor VIII de ALTUVIIIO del paciente. Se recomienda usar un laboratorio de referencia cuando no se disponga localmente de un ensayo de coagulación de una fase o un ensayo cromogénico. Monitoree para detectar el desarrollo de inhibidores de Factor VIII. Si la hemorragia no se controla con ALTUVIIIO y no se consiguen los niveles plasmáticos esperados de actividad del Factor VIII, realice un ensayo para determinar la presencia de inhibidores de Factor VIII (use Unidades Bethesda para valorar la concentración de inhibidores).

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de seguridad descritos en esta sección reflejan la exposición a ALTUVIIIO en dos estudios clínicos, el Estudio 1 y el Estudio 2, y se han agrupado para su análisis. En el Estudio 1, un total de 159 pacientes tratados previamente (PTP) (134 adultos y 25 adolescentes) con hemofilia A grave recibieron al menos una dosis de ALTUVIIIO para tratamiento profiláctico de rutina, tratamiento a demanda de episodios hemorrágicos o tratamiento perioperatorio. Un total de 152 (96%) pacientes lograron al menos 25 días de exposición y 115 (72%) pacientes lograron al menos 50 días de exposición con una mediana de 53.0 (rango 2-63) tanto para los días de exposición como para las inyecciones por paciente. La exposición global se controló durante un total de 151.5 años-paciente *[consulte Estudios Clínicos (14)]*. En el Estudio 2, se evaluó la seguridad de ALTUVIIIO en 74 PTP varones menores de 12 años con hemofilia A grave que recibieron al menos una dosis de ALTUVIIIO. Sesenta y seis (89.2%) pacientes lograron al menos 50 días de exposición con una mediana de 53.0 (rango 3-72).

Los eventos adversos se monitorizaron durante un total de 210.7 años-paciente en 2 estudios clínicos completados en pacientes tratados previamente. Se notificaron reacciones adversas al medicamento (RAM) (resumidas en la Tabla 3) en 79 (33.9%) de los 233 pacientes tratados con profilaxis de rutina o tratamiento a demanda. Las reacciones adversas más frecuentes (>10%) en adultos y adolescentes fueron cefalea (20.1%) y artralgia (16.4%). En niños menores de 12 años, la pirexia (12.2%) fue la RAM más frecuente (>10%). En los estudios, no se detectaron inhibidores del FVIII y no se informaron RAM de anafilaxia.

Las reacciones adversas más frecuentes (>10% de los pacientes) notificadas en los ensayos clínicos fueron dolor de cabeza y artralgia.

Tabla 3: Reacciones adversas con una frecuencia del 3% observadas en los estudios de ALTUVIIIO*

MedDRA Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas a medicamentos	Número de pacientes n (%) (N = 233)*
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	35 (15)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	31 (13)
	Dolor en las extremidades	10 (4)
	Dolor de espalda	9 (4)
Trastornos generales y administración	Pirexia	10 (4)
Trastornos gastrointestinales	Vómito	7 (3)

*Datos combinados del Estudio 1 y el Estudio 2, que incluyen a 233 pacientes de los estudios en adultos, adolescentes y niños.

Se produjeron eventos tromboembólicos en el 1% (3/261) de los pacientes del estudio de extensión de la seguridad a largo plazo; estos tres pacientes tenían factores de riesgo preexistentes.

6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de ALTUVIIIO. Dado que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Desarrollo de inhibidores del Factor VIII *[consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos sobre el uso de ALTUVIIIO en mujeres embarazadas que permitan determinar el riesgo asociado con el medicamento. No se han realizado estudios reproductivos ni de desarrollo animal con ALTUVIIIO. Por tanto, se desconoce si ALTUVIIIO puede afectar a la capacidad reproductiva o provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

8.2. Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información sobre la presencia de ALTUVIIIO en la leche materna, sus efectos en los lactantes alimentados con leche materna o los efectos sobre la producción de leche. Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para la salud y el desarrollo junto con la necesidad clínica de ALTUVIIIO por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante a causa de ALTUVIIIO o del estado materno subyacente.

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de ALTUVIIIO para la profilaxis rutinaria, el tratamiento a demanda y el manejo perioperatorio de los episodios hemorrágicos en pacientes pediátricos menores de 18 años. El uso de ALTUVIIIO para estas indicaciones está respaldado por la evidencia de dos estudios clínicos en los que participaron 99

pacientes menores de 18 años previamente tratados que recibieron al menos una dosis de ALTUVIIIO como parte de la profilaxis rutinaria, el tratamiento de episodios hemorrágicos o el manejo perioperatorio. Treinta y ocho pacientes (38.4%) menores de 6 años, 36 (36.4%) pacientes de entre 6 y menos de 12 años y 25 pacientes (25.2%) adolescentes (12 a menos de 18 años). Los datos del estudio pediátrico (74 pacientes) menores de 12 años mostraron que no fue necesario ajustar la dosis *[consulte Reacciones Adversas (6.1), Farmacología Clínica (12) y Estudios Clínicos (14)].*

8.5. Uso geriátrico

Los estudios clínicos de ALTUVIIIO no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si dichos pacientes 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 ancianos y los más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

ALTUVIIIO [factor antihemofílico (recombinante), proteína de fusión Fc-VWF-XTEN-ehtl] es un polvo liofilizado estéril, apirógeno, de color blanco a blancuzco para reconstitución para su administración por vía intravenosa. El producto se suministra en viales unidosis con potencias nominales de 250, 500, 750, 1,000, 2,000, 3,000, o 4,000 unidades internacionales (UI). Cada vial de ALTUVIIIO está etiquetado con el contenido real de actividad de Factor VIII en UI. El polvo para inyección se reconstituye con 3 mL de agua estéril para inyección (sWFI) que se suministra en una jeringa precargada estéril. La solución reconstituida debe estar prácticamente libre de partículas. El producto final contiene los excipientes: Clorhidrato de arginina (250 mM), cloruro dihidratado de calcio (5 mM), histidina (10 mM), polisorbato 80 (0.05% p/v) y sacarosa (5% p/v).

El ingrediente activo de ALTUVIIIO es una proteína de fusión totalmente recombinante que abarca un análogo de cadena única con dominio B borrado (BDD) del FVIII humano fusionado covalentemente con el dominio Fc de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana, el dominio D'D3 de unión al FVIII del factor von Willebrand (VWF) humano y 2 polipéptidos XTEN. ALTUVIIIO contiene 2,829 aminoácidos con un peso molecular aparente de 312 kDa. ALTUVIIIO se sintetiza como 2 cadenas polipeptídicas que están unidas covalentemente por 2 enlaces disulfuro de bisagra Fc. La primera cadena polipeptídica FVIII-XTEN-Fc contiene el dominio A1A2 del FVIII junto con 5 aminoácidos del dominio B (1-745 aminoácidos) fusionados con el polipéptido 288-XTEN (en lugar del dominio B natural del FVIII), el dominio A3C1C2 del FVIII (1649-2332) y el dominio Fc de la IgG1 humana. La segunda cadena polipeptídica VWF-XTEN-a2-Fc contiene el dominio D'D3 del VWF (1-477 aminoácidos) fusionado con el polipéptido 144-XTEN, una secuencia de la región ácida 2 escindible de trombina del FVIII y el dominio Fc de la IgG1 humana. El dominio Fc incluye los dominios bisagra, CH2 y CH3 de IgG1. Las porciones polipeptídicas Fc, VWF y XTEN de la molécula prolongan la vida media de ALTUVIIIO en plasma.

ALTUVIIIO se produce mediante tecnología recombinante de ADN en una línea celular de riñón embrionario humano (REH), que se ha caracterizado extensivamente. ALTUVIIIO se fabrica sin añadir componentes de origen humano o animal y se purifica mediante una combinación de múltiples etapas de cromatografía, un paso de inactivación viral con detergente, un paso de nanofiltración para eliminación viral y pasos de ultrafiltración.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

ALTUVIIIO sustituye temporalmente el Factor VIII de coagulación faltante necesario para una hemostasia eficaz. ALTUVIIIO ha demostrado una vida media prolongada de 3 a 4 veces en relación con otros productos de FVIII estándar y de vida media prolongada.

Mecanismo de Prolongación de la vida media

ALTUVIIIO es una proteína de fusión recombinante análoga del FVIII que es independiente del FVW endógeno para superar el límite de vida media impuesto por las interacciones entre el FVIII y el FVW. El dominio D'D3 del FVW es la región que interactúa con FVIII. La adición de dominio D'D3 del FVW a una proteína de fusión recombinante FVIII-FC ofrece protección y estabilidad a FVIII e impide la interacción de FVIII con el FVW endógeno, superando así la limitación de la vida media de FVIII impuesta por la eliminación de FVW.

La región Fc de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana se une al receptor Fc neonatal (FcRn). FcRn es parte de la ruta natural que demora la degradación lisosomal de las inmunoglobulinas al reciclarlas y ponerlas de nuevo en circulación, prolongando de este modo la vida media en plasma de la proteína de fusión.

ALTUVIIIO contiene 2 polipéptidos XTEN, que alteran el radio hidrodinámico de la proteína de fusión, reduciendo así las tasas de eliminación y degradación, y mejorando las propiedades farmacocinéticas. En ALTUVIIIO, el dominio natural FVIII B (excepto 5 aminoácidos) se sustituye por el primer polipéptido XTEN, insertado entre los residuos de aminoácidos FVIII N745 y E1649; y el segundo polipéptido XTEN se inserta entre el dominio D'D3 y Fc.

12.2 Farmacodinámica

La hemofilia A es un trastorno hemorrágico que se caracteriza por una deficiencia en el factor VIII (FVIII) de coagulación funcional, que provoca un tiempo de coagulación prolongado en un ensayo de coagulación de una fase basado en el tiempo de la tromboplastina parcial activada (TTPa). La administración de ALTUVIIIO aumenta los niveles plasmáticos de FVIII, corrigiendo temporalmente el defecto de coagulación en los pacientes con hemofilia A.

Basado en los análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos de FVIII, el riesgo de hemorragia se correlaciona negativamente con la actividad de FVIII. 50 UI/kg de ALTUVIIIO administrado una vez a la semana proporcionó niveles de actividad de factor VIII que se asociaron con un riesgo de hemorragia bajo.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de ALTUVIIIO se evaluó en estudios clínicos prospectivos abiertos, en los que participaron 159 adultos y adolescentes, y 74 niños menores de 12 años, respectivamente, que recibieron inyecciones intravenosas semanales de 50 UI/kg. Entre los niños menores de 12 años, 37 sujetos tenían perfiles farmacocinéticos de dosis única de ALTUVIIIO disponibles.

Los parámetros FC después de una sola dosis de ALTUVIIIO se presentan en la Tabla 4. Los parámetros FC se basaron en la actividad plasmática de FVIII medida por el ensayo de coagulación de una fase basado en el TTPa. Después de una sola dosis de 50 UI/kg, ALTUVIIIO presentó una alta actividad sostenida de FVIII con una vida media prolongada en todos los grupos de edad. Hubo una tendencia de aumento del área bajo la curva (ABC) y una disminución de la eliminación con el aumento de la edad en los grupos pediátricos. El perfil FC en estado estacionario (semana 26) fue comparable con el perfil FC obtenido después de la primera dosis.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos después de una sola dosis de ALTUVIIIO por edad (ensayo de coagulación en una sola etapa)

Parámetros FC (DE media)	Estudio pediátrico 1 a 6 años N = 18	Estudio pediátrico 6 a 12 años N = 18	Estudio en adultos y adolescentes 12 a <18 años N = 25	Estudio en adultos y adolescentes Adultos N = 134
ABC (UI×h/dL)	6800 (1120)*	7190 (1450)	8350 (1550)	9850 (2010)†
$t_{1/2}$ (h)	38.0 (3.7)	42.4 (3.7)	44.6 (5.0)	48.2 (9.3)
CL (mL/h/kg)	0.742 (0.121)	0.681 (0.139)	0.582 (0.115)	0.493 (0.121)†
V_{ss} (mL/kg)	36.6 (5.6)	38.1 (6.8)	34.9 (7.4)	31.0 (7.3)†
TRM (hr)	49.6 (5.5)	56.3 (5.1)	60.0 (5.5)	63.9 (10.2)†

ABC_{0-tau} = área bajo la curva del tiempo de actividad en el intervalo de dosis, CL = eliminación, TRM = tiempo de residencia medio, DE = desviación estándar, $t_{1/2z}$ = vida media terminal, V_{ss} = volumen de distribución en estado estacionario.

*N = 17

†Cálculo basado en 128 perfiles.

ALTUVIIIO en estado estacionario mantuvo una actividad de FVIII normal a casi normal (>40 UI/dL) durante una media (DE) de 4.1 (0.7) días con profilaxis una vez por semana en adultos. A lo largo del estudio, el 83.5% de los pacientes adultos y adolescentes mantuvieron una actividad del FVIII superior a 10 UI/dL. En niños menores de 12 años, ALTUVIIIO mantuvo una actividad de FVIII normal a casi normal (>40 UI/dL) durante 2 a 3 días y una actividad de FVIII de >10 UI/dL durante aproximadamente 7 días (ver Tabla 5).

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de ALTUVIIIO según edad (ensayo de coagulación de una fase)

Parámetros FC (DE media)	Estudio pediátrico* 1 a 6 años N = 37	Estudio pediátrico* 6 a 12 años N = 36	Estudio en adultos y adolescentes* 12 a 18 años N = 24	Estudio en adultos y adolescentes* Adultos N = 125
Pico (UI/dL)	136 (49) (N = 35)	131 (36) (N = 35)	124 (31)	150 (35) (N = 124)
RI (kg×UI/dL/UI)	2.22 (0.83) (N = 35)	2.10 (0.73) (N = 35)	2.25 (0.61) (N = 22)	2.64 (0.61) (N = 120)
Tiempo hasta 40 UI/dL (h)	68.0 (10.5)†	80.6 (12.3)†	81.5 (12.1)‡	98.1 (20.1)‡
Tiempo hasta 20 UI/dL (h)	109 (14)†	127 (15)†	130 (16)‡	150 (28)‡
Tiempo hasta 10 UI/dL (h)	150 (18)†	173 (17)†	179 (20)‡	201 (36)‡
Mínimo (UI/dL)	10.9 (19.7) (N = 36)	16.5 (23.7)	9.23 (4.77) (N = 22)	18.0 (16.6) (N = 123)

Pico = 15 min después de la dosis en estado estacionario, RI = recuperación incremental, mínimo – valor de actividad del FVIII previo a la dosis en estado estacionario, DE = desviación estándar.

*Los valores máximos, mínimos y de RI en estado estacionario se calcularon utilizando las mediciones disponibles en la semana 52/visita de muestreo farmacocinético al final del estudio.

†El tiempo transcurrido hasta la actividad del FVIII se predijo mediante el modelo FC poblacional para el estudio pediátrico.

‡El tiempo transcurrido hasta la actividad del FVIII se predijo utilizando un modelo FC poblacional para el estudio en adultos.

Poblaciones específicas

Los siguientes factores no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de ALTUVIIIO: edad (1.4 a 72 años), sexo, raza (blanco, asiático), actividad del FVW (40 a 339 UI/dL), nivel de hematocrito (28% a 57%), grupo sanguíneo, estado de VHC o estado de VIH. Se espera que el peso corporal (12.5 a 133 kg) altere la eliminación normalizada del peso (dL/h/kg) entre un 79% y un -18% en comparación con un paciente típico.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos contra el medicamento (ADA) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo excluyen comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos contra el medicamento en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos contra el medicamento en otros estudios, o de otros productos de Factor VIII.

En el Estudio 1 y el Estudio 2 se supervisó a todos los pacientes para detectar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII en el programa clínico.

Ningún paciente desarrolló anticuerpos neutralizantes contra el Factor VIII. El desarrollo de inhibidores del factor VIII se ha producido en el contexto posterior a la comercialización *[consulte Experiencia poscomercialización (6.2)]*.

Durante los estudios clínicos de ALTUVIIIO (mediana de duración del tratamiento de 96.3 semanas), 4/276 (1.4%) de los pacientes evaluables desarrollaron anticuerpos antifármacos emergentes transitorios para el tratamiento.

No se observó ningún impacto de los ADA en los niveles de actividad del FVIII ni en los parámetros de exposición FC.

No se observó ningún impacto de los ADA con respecto a los episodios hemorrágicos, la respuesta farmacodinámica o la seguridad.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis o mutagénesis con ALTUVIIIO. No se ha realizado ningún estudio para evaluar los efectos de ALTUVIIIO sobre la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de ALTUVIIIO se evaluaron en dos estudios clínicos multicéntricos, prospectivos y abiertos; Estudio 1 (NCT04161495) y Estudio 2 (NCT04759193), tal y como se describe a continuación.

Todos los estudios evaluaron la eficacia de la profilaxis de rutina con una dosis semanal de 50 UI/kg y determinaron la eficacia hemostática en el tratamiento de episodios hemorrágicos y durante el manejo perioperatorio en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores o menores.

Tratamiento profiláctico de rutina para reducir los episodios hemorrágicos

Estudio 1 (estudio en adultos y adolescentes)

En el Estudio 1 participaron un total de 159 pacientes tratados previamente (PTP), entre ellos 158 varones y una mujer con hemofilia A grave (<1% de actividad endógena del Factor VIII o una mutación genética documentada).

Los pacientes tenían entre 12 y 72 años e incluían 25 pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años. Los 159 pacientes inscritos recibieron al menos una dosis de ALTUVIIIO y se pudo evaluar su eficacia. Un total de 149 pacientes (93.7%) completaron el estudio.

La eficacia de ALTUVIIIO semanal de 50 UI/kg como profilaxis de rutina se evaluó según lo estimado por la tasa media anualizada de hemorragias (ABR) y comparando la ABR durante la profilaxis del estudio versus la ABR durante la profilaxis del FVIII previo al estudio. Se asignaron un total de 133 adultos y adolescentes, que estaban recibiendo tratamiento profiláctico con FVIII antes del estudio para recibir ALTUVIIIO para tratamiento profiláctico de rutina a una dosis de 50 UI/kg IV una vez a la semana durante 52 semanas (Grupo A). Otros 26 pacientes, que antes del estudio recibían tratamiento episódico (a demanda) con FVIII, recibieron tratamiento episódico (a demanda) con ALTUVIIIO en dosis de 50 UI/kg IV durante 26 semanas, seguido de profilaxis de rutina en dosis de 50 UI/kg IV una vez por semana durante 26 semanas (Grupo B). En total, 115 pacientes recibieron al menos un número total de 50 días de exposición (DE) en el Grupo A y 17 pacientes completaron al menos 25 DE de profilaxis de rutina en el Grupo B.

Los resultados de la ABR en pacientes evaluables en cuanto a la eficacia con al menos 26 semanas de exposición se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6: Resumen de la tasa anualizada de hemorragias (ABR) con profilaxis ALTUVIIIO, tratamiento a demanda ALTUVIIIO y después del cambio a profilaxis ALTUVIIIO en pacientes ≥12 años de edad

Criterio de valoración	Profilaxis del Grupo A†	Grupo B A demanda‡	Profilaxis del Grupo B‡
	N = 128	N = 26	N = 26
Hemorragias tratadas			
ABR media (IC 95%)§	0.7 (0.5, 1.0)	21.4 (18.8, 24.4)	0.7 (0.3, 1.5)
ABR mediana (Q1, Q3)	0 (0, 1.0)	21.1 (15.1, 27.1)	0 (0, 0)
% de pacientes con cero hemorragias, n (%)	82 (64.1)	0	20 (76.9)
Hemorragias espontáneas tratadas			
ABR media (IC 95%)§	0.3 (0.2, 0.4)	15.8 (12.3, 20.4)	0.4 (0.2, 1.2)
ABR mediana (Q1, Q3)	0 (0, 0)	16.7 (8.6, 23.8)	0 (0, 0)
% de pacientes con cero hemorragias, n (%)	103 (80.5)	1 (3.8)	22 (84.6)
Hemorragias articulares tratadas			
ABR media (IC 95%)§	0.5 (0.4, 0.7)	17.5 (14.9, 20.5)	0.6 (0.3, 1.5)
ABR mediana (Q1, Q3)	0 (0, 1.0)	18.4 (10.8, 23.9)	0 (0, 0)
% de pacientes con cero hemorragias, n (%)	92 (71.9)	0	21 (80.8)
Todos las hemorragias (tratadas y no tratadas)			
ABR media (IC 95%)§	1.1 (0.8, 1.5)	22.2 (19.4, 25.4)	0.9 (0.4, 1.8)
ABR mediana (Q1, Q3)	0 (0, 1.2)	21.1 (16.8, 27.1)	0 (0, 1.9)
% de pacientes con cero hemorragias, n (%)	71 (55.5)	0	19 (73.1)

ABR = tasa anualizada de hemorragias; IC = intervalo de confianza; Q1 = percentil 25, Q3 = percentil 75.

* Refleja todas las hemorragias informadas por los pacientes, incluidos aquellos a los que no se les administró ALTUVIIIO.

† Pacientes asignados a recibir profilaxis con ALTUVIIIO durante 52 semanas.

‡ Pacientes asignados a recibir ALTUVIIIO durante 26 semanas.

§Basado en un modelo binomial negativo.

Una comparación entre pacientes (N = 78) entre la TSA media durante la profilaxis en el estudio con ALTUVIIIO y la realizada durante la profilaxis con FVIII previa al estudio arrojó una reducción del 77% en las hemorragias tratadas (IC del 95%: 58%, 87%).

Todos los pacientes con articulaciones objeto de tratamiento al inicio del estudio (definidas como 3 episodios de sangrado espontáneo en una articulación principal ocurridos en un período consecutivo de 6 meses) lograron la resolución de todas las articulaciones objeto de tratamiento (45/45, 100%) con 12 meses de tratamiento profiláctico con ALTUVIIIO (definidas como 2 episodios de hemorragia en la articulación objeto de tratamiento en 12 meses).

Estudio 2 (Estudio pediátrico)

En el Estudio 2 participaron 74 PTP varones menores de 12 años de edad con hemofilia A grave (38 pacientes tenían entre 1 y 5 años de edad y 36 tenían entre 6 y 11 años de edad). De los 74 pacientes inscritos, todos recibieron al menos 1 dosis de ALTUVIIIO Se evaluó la eficacia en 72 pacientes.

Se evaluó la eficacia de la administración semanal de 50 UI/kg de ALTUVIIIO como profilaxis de rutina en niños menores de 12 años estimada por la tasa media anualizada de hemorragias (ABR). Un total de 74 niños (38 niños menores de 6 años y 36 niños de 6 a menos de 12 años de edad) fueron inscritos para recibir ALTUVIIIO como profilaxis de rutina a una dosis de 50 UI/kg IV una vez a la semana durante 52 semanas.

La Tabla 7 resume la ABR en pacientes evaluables en cuanto a la eficacia con al menos 26 semanas de exposición.

Tabla 7: Resumen de la tasa anualizada de hemorragias (ABR) con profilaxis con ALTUVIIIO en pacientes 12 años de edad (Estudio 2)

Criterio de valoración*	6 años	6 a 12 años	En general
	N = 37†	N = 35‡	N = 72†‡
Hemorragias tratadas			
ABR media (IC 95%)§	0.5 (0.3, 0.8)	0.8 (0.4, 1.4)	0.6 (0.4, 0.9)
ABR mediana (Q1, Q3)	0 (0, 1.0)	0 (0, 1.1)	0 (0, 1.0)
% de pacientes con cero hemorragias, n (%)	23 (62.2)	23 (65.7)	46 (63.9)
Hemorragias espontáneas tratadas			
ABR media (IC 95%)§	0.2 (0.1, 0.4)	0.2 (0, 0.6)	0.2 (0.1, 0.3)
ABR mediana (Q1, Q3)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
% de pacientes con cero hemorragias, n (%)	31 (83.8)	32 (91.4)	63 (87.5)

Tabla 7: Resumen de la tasa anualizada de hemorragias (ABR) con profilaxis con ALTUVIIIO en pacientes 12 años de edad (Estudio 2) (continuación)

Criterio de valoración*	6 años	6 a 12 años	En general
	N = 37†	N = 35‡	N = 72†‡
Hemorragias articulares tratadas			
ABR media (IC 95%)§	0.2 (0.1, 0.6)	0.4 (0.2, 0.9)	0.3 (0.2, 0.6)
ABR mediana (Q1, Q3)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
% de pacientes con cero hemorragias, n (%)	33 (89.2)	27 (77.1)	60 (83.3)
Todos las hemorragias (tratadas y no tratadas)*			
ABR media (IC 95%)§	2.8 (1.4, 5.6)	2.3 (1.3, 4.1)	2.6 (1.6, 4.0)
ABR mediana (Q1, Q3)	0 (0, 2.0)	1.0 (0, 2.9)	0.5 (0, 2.1)
% de pacientes con cero hemorragias, n (%)	20 (54.1)	16 (45.7)	36 (50.0)

ABR = tasa anualizada de hemorragias; IC = intervalo de confianza; Q1 = percentil 25, Q3 = percentil 75.

* Refleja todas las hemorragias informadas por los pacientes, incluidos aquellos a los que no se les administró ALTUVIIIO.

†Se excluyó a todo paciente del grupo de edad menor de 6 años que tuviera un resultado positivo de inhibidores al inicio del estudio (preexposición al medicamento del estudio) y que fuera retirado después de 3 DE.

‡Se excluyó del análisis de eficacia a un paciente del grupo de edad de 6 a menos de 12 años que recibió un tratamiento de consolidación intensivo (2 a 3 inyecciones por semana) durante 15 semanas, tras 2 hemorragias traumáticas de la articulación de la cadera, ya que el paciente no recibió el tratamiento profiláctico semanal especificado en el protocolo durante un período prolongado.

§Basado en un modelo binomial negativo.

Eficacia en el control de hemorragias

En el estudio de adultos y adolescentes, se trataron un total de 362 episodios hemorrágicos con ALTUVIIIO, la mayoría de ellos se produjeron durante el tratamiento a demanda en el Grupo B. La mayoría de los episodios hemorrágicos se localizaban en las articulaciones. La respuesta a la primera inyección fue evaluada por los pacientes al menos 8 horas después del tratamiento. Se usó una escala de valoración de 4 puntos de excelente, buena, moderada y sin respuesta para valorar la respuesta. La hemorragia se resolvió con una única inyección de 50 UI/kg de ALTUVIIIO en el 96.7% de los episodios hemorrágicos. La mediana de la dosis total (Q1; Q3) para tratar un episodio hemorrágico fue de 50.9 UI/kg (50.0; 51.9). El control de los episodios hemorrágicos fue similar en los grupos de tratamiento.

En el estudio pediátrico se evaluó la eficacia de ALTUVIIIO en el control de la hemorragia en niños menores de 12 años. Se trataron un total de 43 episodios hemorrágicos con ALTUVIIIO. La hemorragia se resolvió con una sola inyección de 50 UI/kg de ALTUVIIIO en el 95.3% de los episodios hemorrágicos. La mediana (Q1; Q3) de la dosis total para tratar un episodio hemorrágico fue de 52.6 UI/kg (50,0; 55.8).

Tratamiento perioperatorio de las hemorragias

La hemostasia perioperatoria se evaluó en 14 cirugías mayores en 13 pacientes (10 adultos y 3 niños) en todos los estudios clínicos de adultos, adolescentes y pediátricos. De las 14 cirugías mayores, 13 requirieron una sola dosis preoperatoria para mantener la hemostasia durante la cirugía; Para 1 cirugía mayor durante la profilaxis de rutina no se administró ninguna dosis de carga preoperatoria el día de la cirugía ni antes de ella. La mediana de la dosis preoperatoria por cirugía fue de 50 UI/kg (rango 12.7-61.9).

La evaluación clínica de la respuesta hemostática durante la cirugía mayor se evaluó mediante una escala de 4 puntos de excelente, buena, moderada o mala/ninguna. El efecto hemostático de ALTUVIIIO fue calificado como “excelente” en 14 de 14 cirugías (100%).

Los tipos de cirugías mayores evaluadas incluyen procedimientos ortopédicos importantes, como artroplastias (reemplazos articulares de rodilla, cadera y codo), revisiones articulares y fusión de tobillo. Otras cirugías importantes incluyeron extracciones de dientes molares, restauración dental y extracción de dientes, circuncisión y rinoplastia/mentoplastia.

Se evaluó la hemostasia perioperatoria en 27 cirugías menores en 23 pacientes (12 adultos y 11 adolescentes y niños). La respuesta hemostática fue evaluada por el investigador/cirujano en 21 de estas cirugías menores; se reportó una excelente respuesta en todos los casos (100%).

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Modo de suministro

ALTUVIIIO se suministra en kits que contienen un vial unidosis de 250, 500, 750, 1,000, 2,000, 3,000, o 4,000 unidades internacionales (UI) de potencia de Factor VIII, una jeringa prellenada de 3 mL de agua estéril para inyección y un adaptador de vial estéril (dispositivo de reconstitución). La cantidad real de ALTUVIIIO en UI se indica en la etiqueta y en la caja de cada vial.

No está fabricado con látex de caucho natural

Concentración	Código de color según la potencia	Número NDC del kit
250 UI	Amarillo	71104-978-01
500 UI	Rojo	71104-979-01
750 UI	Granate	71104-980-01
1000 UI	Verde	71104-981-01
2000 UI	Azul real	71104-982-01
3000 UI	Gris niebla	71104-983-01
4000 UI	Naranja	71104-984-01

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños.

Almacenamiento y Manipulación

Antes de reconstituir:

- Conserve ALTUVIIIO en el envase original para proteger los viales de ALTUVIIIO de la luz.
- Conserve ALTUVIIIO en polvo a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F). No congele para evitar dañar la jeringa prellenada de diluyente.
- ALTUVIIIO se puede conservar a temperatura ambiente, sin superar los 30 °C (86 °F), durante un solo período de hasta 6 meses, dentro de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta.
- Si se almacena a temperatura ambiente, registre la fecha en la que se sacó ALTUVIIIO del refrigerador en el espacio de la caja proporcionado para tal fin. Después de almacenar a temperatura ambiente, no vuelva a meter el producto en el refrigerador.
- No lo use más allá de la fecha de caducidad impresa en el vial o 6 meses después de la fecha que se escribio en el envase, lo que ocurra primero.

Después de reconstituir:

- El producto reconstituido se puede almacenar a temperatura ambiente, sin superar los 30 °C (86 °F), durante un período de hasta 3 horas. Proteja de la luz directa del sol. Después de reconstituir, si el producto no se usa en 3 horas, debe desecharse.
- No use ALTUVIIIO si la solución reconstituida es turbia o contiene partículas.
- Desechar el ALTUVIIIO que no se haya usado.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Recomiende a los pacientes que:

- Lean la etiqueta para el paciente, aprobada por la FDA (Información para el paciente e Instrucciones de uso).
- Llamen a su médico o acudan de inmediato al Departamento de Emergencias si se produce una reacción de hipersensibilidad. Los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir: erupción cutánea, urticaria, comezón, hinchazón facial, opresión en el pecho y sibilancias.
- Comuníquese con su médico o centro de tratamiento para recibir tratamiento adicional y/o evaluación si presentan una falta de respuesta clínica al tratamiento con Factor VIII porque esto podría ser un signo de desarrollo de inhibidores.

Fabricado por:
Bioverativ Therapeutics Inc.
Waltham, MA 02451
UNA COMPAÑÍA SANOFI
Número de licencia de EE. UU.: 2078

©2025 Bioverativ Therapeutics Inc. Todos los derechos reservados.

Para información sobre la patente: https://www.sanofi.us/en/products-and-resources/patents

ALTUVIIIO es una marca registrada de Bioverativ Therapeutics Inc.

Información para el paciente
ALTUVIIIO
[Factor antihemofílico (recombinante), proteína de fusión Fc-VWF-XTEN-ehtl] para uso intravenoso después de reconstituir solamente.
Vial de dosis única

Lea atentamente esta información para el paciente antes de usar ALTUVIIIO y cada vez que consiga un resurtido, ya que podría haber información nueva. Esta información para el paciente no sustituye la conversación con su médico sobre su afección médica o tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que necesito saber sobre ALTUVIIIO?

No intente administrarse una inyección a menos que su médico o centro de hemofilia le haya enseñado cómo hacerlo.

Debe seguir cuidadosamente las instrucciones de su médico en relación con la dosis y el horario de inyección de ALTUVIIIO de forma que su tratamiento funcione mejor para usted.

¿Qué es ALTUVIIIO?
ALTUVIIIO es un medicamento inyectable que se usa para controlar y reducir el número de episodios hemorrágicos en personas con hemofilia A (deficiencia congénita en Factor VIII).
Su proveedor de atención médica puede administrarle ALTUVIIIO cuando se someta a una cirugía.

¿Quién no debe usar ALTUVIIIO?
No debe usar ALTUVIIIO si ha tenido una reacción alérgica a este medicamento en el pasado.

¿Qué debo informar a mi médico antes de usar ALTUVIIIO?
Hable con su médico acerca de:
- Cualquier problema médico que tenga o haya tenido.
- Todos los medicamentos recetados y no recetados que tome, incluyendo medicamentos de venta libre, suplementos y medicamentos a base de hierbas.
- Embarazo o si está planeando quedar embarazada. Se desconoce si ALTUVIIIO puede dañar al feto.
- Lactancia materna. Se desconoce si ALTUVIIIO pasa a la leche y si puede dañar a su bebé.

¿Cómo debo usar ALTUVIIIO?
ALTUVIIIO se administra mediante una inyección intravenosa. Su proveedor de atención médica le enseñará cómo ponerse las inyecciones y puede que le observe mientras se administra la primera dosis de ALTUVIIIO.
Comuníquese de inmediato con su médico si no se controla la hemorragia después de usar ALTUVIIIO.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ALTUVIIIO?
Puede tener una reacción alérgica a ALTUVIIIO. Llame a su médico o acuda de inmediato al Departamento de Emergencias si presenta cualquiera de los siguientes síntomas: dificultad para respirar, opresión en el pecho, hinchazón de la cara, erupción cutánea o urticaria.
Su cuerpo también puede generar anticuerpos llamados "inhibidores" contra ALTUVIIIO. Esto puede impedir que ALTUVIIIO funcione correctamente. Su proveedor de atención médica puede realizarle análisis de sangre para detectar la presencia de inhibidores. Los efectos secundarios comunes de ALTUVIIIO son dolor de cabeza y dolor en las articulaciones. Estos no son los únicos efectos secundarios posibles de ALTUVIIIO. Informe a su médico acerca de cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

¿Cuáles son las concentraciones de ALTUVIIIO?
ALTUVIIIO se presenta en siete concentraciones diferentes con 3 mL de agua estéril para inyección (sWFI). La cantidad real de unidades internacionales (UI) de actividad de FVIII en el vial aparecerá impresa en la etiqueta y en la caja. Las siete diferentes concentraciones son las siguientes:

Concentración	Color de la tapa
250 UI	Amarillo
500 UI	Rojo
750 UI	Granate
1000 UI	Verde
2000 UI	Azul real
3000 UI	Gris niebla
4000 UI	Naranja

Compruebe siempre la concentración real que aparece en la etiqueta para asegurarse de que está usando la concentración que le ha recetado su médico.

¿Cómo debo conservar ALTUVIIIO?
- Conserve ALTUVIIIO en su envase original.
- Protéjalo de la luz.
- No congelar.
- Conserve refrigerado a una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F) durante un período de hasta 48 meses o a temperatura ambiente [no supere los 30 °C (86 °F)], durante un único período de hasta 6 meses. No use ALTUVIIIO después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta y en la caja de cada vial.
- Si se conserva a temperatura ambiente:
  - Observe en la caja la fecha en la que el producto se retiró del refrigerador.
  - Use el producto antes del final de este período de 6 meses o deséchelo.
  - No vuelva a meter el producto en el refrigerador.

Después de mezclar con el diluyente:
- No use ALTUVIIIO si la solución mezclada no está clara e incolora a ligeramente amarillenta.
- Use el producto mezclado lo antes posible.
- Puede almacenar ALTUVIIIO mezclado a temperatura ambiente, sin superar los 30 °C (86 °F), durante un período de hasta 3 horas. Proteja el ALTUVIIIO mezclado de la luz solar directa. Deseche el ALTUVIIIO mezclado no utilizado en 3 horas.

¿Qué más debo saber sobre ALTUVIIIO?
Los medicamentos a veces se recetan para otros fines distintos de los que se mencionan aquí. No use ALTUVIIIO para una afección médica para la que no se haya recetado. No comparta ALTUVIIIO con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted.
Esta información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.

Fabricado por:
Bioverativ Therapeutics Inc.
Waltham, MA 02451
UNA COMPAÑÍA SANOFI
Número de licencia de EE. UU.: 2078

©2024 Bioverativ Therapeutics Inc. Todos los derechos reservados.

ALTUVIIIO es una marca registrada de Bioverativ Therapeutics Inc.

Revisado: SEP 2024

INSTRUCCIONES DE USO
ALTUVIIIO
[Factor antihemofílico (recombinante), proteína de fusión Fc-VWF-XTEN-ehtl] para uso intravenoso después de reconstituir solamente.
Vial de dosis única
Lea las Instrucciones de uso antes de que pueda empezar a usar ALTUVIIIO y cada vez que reciba un resurtido. Es posible que haya información nueva. Esta información no sustituye la conversación con su médico sobre su afección médica o tratamiento.
Su médico debe mostrarle a usted o a su cuidador cómo mezclar (reconstituir) y administrar ALTUVIIIO la primera vez que se use ALTUVIIIO.
¿Alguna pregunta adicional? Pregunte a su médico o llame al 1-800-633-1610.

Información importante que necesita saber antes de inyectar ALTUVIIIO
Es importante que no intente inyectarse ALTUVIIIO a menos que haya recibido formación por parte de un proveedor de atención médica.
- Lea todas las instrucciones atentamente antes de usar ALTUVIIIO.
- ALTUVIIIO se suministra como un vial de dosis única de polvo para mezclar (reconstitución). Antes de inyectar ALTUVIIIO, debe mezclar (reconstituir) el polvo de ALTUVIIIO con líquido (diluyente) que viene en una jeringa prellenada de diluyente.
- Después de mezclar el polvo y el diluyente, el medicamento se administra en la vena (inyección intravenosa).
- El vial y la jeringa para el diluyente no están hechos con látex de goma natural.
- No use ALTUVIIIO si se ha caído sobre una superficie dura o está dañado.
- No use si la tapa de la jeringa se ha retirado o no está colocada de forma segura.
- No use ALTUVIIIO mezclado si contiene partículas visibles o está turbio.
- No administre ALTUVIIIO mezclado en el mismo tubo o envase con otros medicamentos.

Cómo conservar ALTUVIIIO
- Mantenga el kit de ALTUVIIIO sin usar en la caja original y guárdelo en el refrigerador entre 2 °C y 8°C (36 °F y 46°F). El producto se puede almacenar a temperatura ambiente hasta 30°C (86 °F). Si se almacena a temperatura ambiente, el producto (antes de mezclar) caduca después de 6 meses o después de la fecha de caducidad que aparece en el vial del producto, lo que ocurra antes.
- Retire el kit del producto del refrigerador y deje que el vial de ALTUVIIIO y la jeringa prellenada de diluyente alcancen la temperatura ambiente antes de la inyección.
- No use fuentes de calor externas, tales como poner el vial o la jeringa prellenada de diluyente en agua caliente.
- No vuelva a meter ALTUVIIIO en el refrigerador después de alcanzar la temperatura ambiente.
- Proteja de la luz directa del sol.
- No congelar.

Almacenamiento de ALTUVIIIO mezclado (reconstituido)
- ALTUVIIIO se debe administrar en las 3 horas siguientes después de haberlo mezclado.
- Proteja de la luz solar directa.
- No refrigere después de mezclar.
- Mantenga ALTUVIIIO y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Cómo prepararse para inyectar ALTUVIIIO
Mezcla (reconstitución)

Paso 1:



Examine el kit de ALTUVIIIO:
- Compruebe que tiene la dosis y el medicamento correctos.
- Compruebe la fecha de caducidad.

⚠ No use ALTUVIIIO si la fecha de caducidad ha pasado.

Paso 2:

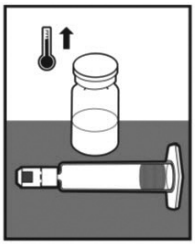


Lávese las manos con agua y jabón.
Encuentre una superficie de trabajo limpia y plana.
Retire los suministros de la caja:
- Adaptador del vial en su paquete
- Vial con medicamento en polvo
- Vástago del émbolo
- Jeringa prellenada de diluyente

También asegúrese de que tiene los siguientes suministros (no incluidos en la caja):
- Equipo de infusión
- Torniquete
- 2 toallitas con alcohol
- 1 bola de algodón o gasa
- 1 apósito adhesivo, si se requiere (Consulte el paso 22)
- 1 esparadrapo, si se requiere (Consulte el paso 20)
- 1 jeringa con cerradura tipo luer más grande, si se requiere (Consulte el paso 13)
- Recipiente para eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la FDA (Consulte el paso 23)

⚠ No use ALTUVIIIO (vial o jeringa prellenada de diluyente) si se ha caído sobre una superficie dura o se ha dañado.

Paso 3:



Deje que el vial de ALTUVIIIO y la jeringa prellenada de diluyente alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
⚠ No use fuentes de calor externas, tales como poner el vial o la jeringa prellenada de diluyente en agua caliente.
⚠ No exponga ALTUVIIIO a la luz solar directa.
⚠ No vuelva a meter ALTUVIIIO en el refrigerador después de alcanzar la temperatura ambiente.

Paso 4:



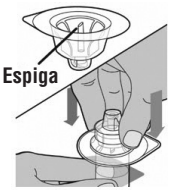
Retire la tapa de plástico del vial de ALTUVIIIO.
Limpie el tapón de goma del vial con una toallita con alcohol y déjelo secar.
⚠ Después de limpiar, no toque el tapón de goma con la mano ni deje que toque ninguna superficie.

Paso 5:



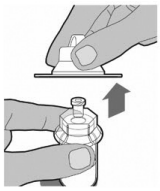
Retire totalmente la protección del paquete del adaptador del vial desprendiendo la tapa.
⚠ No retire el adaptador del vial del paquete ni toque el interior del paquete del adaptador.

Paso 6:



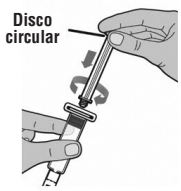
Mantenga el vial sobre una superficie plana.
Sujete el vial con una mano y con la otra mano, coloque el adaptador del vial en su paquete encima del vial.
Nota: La espiga debe colocarse directamente por encima del centro del tapón de goma.
- Empuje el adaptador del vial hasta que la espiga del adaptador del vial perfore el centro del tapón del vial y esté totalmente insertada.

Paso 7:



Levante la tapa del envase del vial del adaptador y deséchela.

Paso 8:



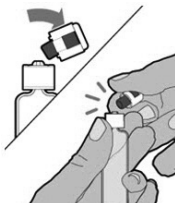
Nota: Solo use la jeringa prellenada de diluyente proporcionada para reconstituir el medicamento en polvo.
- Sujete el vástago del émbolo por el disco circular.
- Coloque la punta del vástago del émbolo al final de la jeringa prellenada de diluyente.
- Gire el vástago del émbolo hacia la derecha hasta que esté acoplado firmemente.

Paso 9:



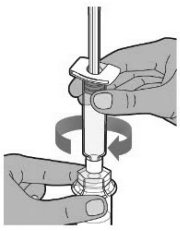
Con una mano, sujete la jeringa prellenada de diluyente directamente debajo de la tapa que debe apuntar hacia arriba.
Nota: Asegúrese de sujetar la jeringa prellenada de diluyente por la parte estriada directamente debajo de la tapa.
⚠ No usar si la tapa se ha retirado o no está colocada de forma segura.

Paso 10:



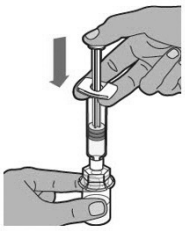
Con la otra mano, agarre la tapa y dóblela en un ángulo de 90 grados hasta que se desprenda.
Nota: Una vez que se desprenda la tapa, verá la punta de vidrio de la jeringa prellenada de diluyente.
⚠ No toque la punta de vidrio de la jeringa prellenada de diluyente ni el interior de la tapa.

Paso 11:



Nota: Asegúrese de que el vial está sobre una superficie plana.
- Inserte la punta de la jeringa prellenada de diluyente en la abertura del adaptador del vial.
- Gire la jeringa prellenada de diluyente hacia la derecha hasta que quede bien fijada al adaptador del vial.

Paso 12:



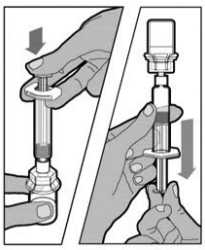
Empuje lentamente el vástago del émbolo para inyectar todo el líquido (diluyente) de la jeringa prellenada de diluyente en el vial.
Nota: El vástago del émbolo puede subir ligeramente después. Esto es normal.

Paso 13:



Con la jeringa prellenada de diluyente todavía conectada al adaptador, remueva suavemente el vial hasta que el polvo esté totalmente disuelto.
Compruebe la solución a través del vial para asegurarse de que el polvo esté totalmente disuelto.
Nota: La solución debe tener un aspecto claro e incoloro a ligeramente amarillento.
⚠ No agitar.
⚠ No use ALTUVIIIO mezclado (reconstituido) si contiene partículas visibles o está turbio.
POOLING: el pooling es el proceso de combinar dos o más viales reconstituidos en una jeringa Luer Lock más grande (no incluida en la caja). Si la dosis requiere más de un vial, reconstituya cada vial como se describe anteriormente (consulte los pasos 4 a 13) con la jeringa de diluyente precargada provista. No separe la jeringa de diluyente precargada hasta que esté listo para conectar la jeringa Luer Lock más grande al siguiente vial. Mantenga el adaptador del vial conectado al vial, ya que lo necesitará para conectar una jeringa Luer Lock más grande. Use una jeringa de plástico luer lock más grande para combinar el contenido de los viales reconstituidos en la jeringa, similar a la descrita en los pasos 14-15. Repita este procedimiento de mezcla con cada vial que vaya a usar. Una vez que haya combinado la dosis requerida, continúe con el Paso 16 (Inyección de ALTUVIIIO) utilizando la jeringa Luer Lock más grande.

Paso 14:



Asegúrese de que el vástago del émbolo se presiona hasta el tope y que la jeringa está acoplada firmemente al adaptador del vial.
Ponga el vial boca abajo.
Hale lentamente el vástago del émbolo para extraer toda la solución del vial en la jeringa.
Nota: Tenga cuidado de no sacar completamente el vástago del émbolo de la jeringa.

Paso 15:



Desenrosque suavemente la jeringa del adaptador del vial girándolo hacia la derecha. Deseche (elimine) el vial con el adaptador todavía acoplado (consulte el Paso 23).
Si no está listo para inyectarse, vuelva a colocar la tapa de la jeringa con cuidado en la punta de la jeringa.
⚠ No toque la punta de la jeringa ni el interior de la tapa.
Nota: ALTUVIIIO mezclado (reconstituido) se debe administrar en las **3 horas** siguientes a su mezcla.
Proteja de la luz solar directa. No refrigere después de la reconstitución.
Cómo inyectar ALTUVIIIO
ALTUVIIIO se administra en la vena (inyección intravenosa) después de mezclar (reconstituir) el medicamento en polvo con el diluyente.
Estas son instrucciones muy genéricas de forma que su médico debe enseñarle cómo inyectar ALTUVIIIO. Una vez que le hayan enseñado como autoinyectarse, puede seguir estas instrucciones.
⚠ No use ALTUVIIIO mezclado (reconstituido) si contiene partículas visibles, está descolorado o turbio.

Paso 16:



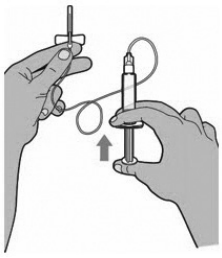
Usando una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes), conecte la jeringa al extremo del conector del tubo del equipo de infusión girándolo hacia la derecha hasta que quede firmemente acoplado.
⚠ No administre ALTUVIIIO mezclado (reconstituido) en el mismo tubo o envase con otros medicamentos.
Nota: Pregunte a su médico qué equipo de infusión se puede usar con ALTUVIIIO.

Paso 17:



Aplique un torniquete en la parte superior del brazo.
Luego, usando una toallita con alcohol nueva, limpie la piel donde se insertará la aguja y espere que se seque.

Paso 18:



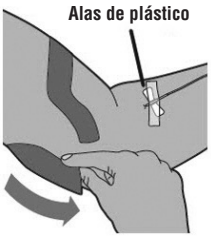
Cargue la jeringa y el tubo.Empuje el vástago del émbolo hasta sacar todo el aire de la jeringa y ALTUVIIIO haya llenado la aguja del equipo de infusión.
⚠ No empuje la solución de ALTUVIIIO a través de la aguja.

Paso 19:



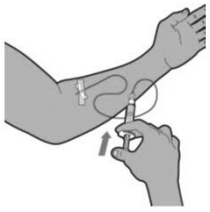
Retire la cubierta protectora de la aguja del equipo de infusión y deséchela (tírela a la basura).
⚠ No toque la aguja ni vuelva a poner la cubierta de la aguja después de usar.
- Inserte la aguja del tubo del equipo de infusión en la vena tal como le haya indicado su médico.

Paso 20:



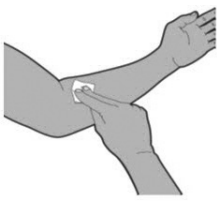
Use esparadrapo para fijar las alas de plástico de la aguja en el sitio de inyección, si fuera necesario.
Retire el torniquete.
Nota: Asegúrese siempre de que ha insertado correctamente la aguja en una vena cuando administre una inyección intravenosa.

Paso 21:



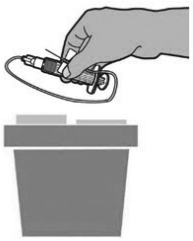
Empuje lentamente el vástago del émbolo hasta el tope de la jeringa para administrar ALTUVIIIO.
Su médico usará la velocidad de administración basándose en su nivel de comodidad y la recomendación de tiempo mínimo de inyección por vial.
Nota: Es posible que quede una pequeña cantidad de medicamento en el equipo de infusión después de la inyección. Esto es normal.

Paso 22:



Después de administrar ALTUVIIIO, retire el esparadrapo y la aguja de la vena. Use una bola de algodón o gasa para presionar el sitio de inyección durante varios minutos para detener cualquier hemorragia.
Nota: Puede aplicar un apósito adhesivo si fuera necesario.

Paso 23:



Introduzca el equipo de infusión y la jeringa en el recipiente para eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la FDA inmediatamente después de usar. Deseche toda la solución sin usar deconformidad con las normativas de su localidad.
Deseche todos los viales vacíos y otro suministro médico utilizado en su basura doméstica.
⚠ No elimine (deseche) el equipo de infusión o la jeringa en la basura doméstica.

Eliminación de ALTUVIIIO

Deseche (elimine) el equipo de infusión y la jeringa en el recipiente para eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la FDA inmediatamente después de usar.
Si no tiene un recipiente para eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente doméstico que:

- esté fabricado con plástico resistente,
- se pueda cerrar con una tapa hermética, a prueba de pinchazos, donde no se puedan salir los objetos punzocortantes,
- que esté colocado en posición vertical y estable durante su uso,
- que sea resistente a fugas, y
- que esté correctamente etiquetado para avisar de los residuos peligrosos en el interior del recipiente.

Cuando su recipiente para eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la FDA esté casi lleno, tendrá que seguir las directrices de su comunidad sobre la forma correcta de desechar el recipiente para eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la FDA. Es posible que haya leyes estatales o locales acerca de cómo debe desechar los suministros de ALTUVIIIO usados.
⚠ No deseche su recipiente para eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la FDA en su basura doméstica, salvo que las normativas de su comunidad lo permitan.
⚠ No recicle su recipiente para eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la FDA.
Mantenga su recipiente para eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la FDA fuera del alcance de los niños.

Estas Instrucciones de uso fueron aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.

Fabricado por:
Bioverativ Therapeutics Inc.
Waltham, MA 02451
UNA COMPAÑÍA SANOFI
Número de licencia de EE. UU.: 2078

©2025 Bioverativ Therapeutics Inc. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, visite www.ALTUVIIIO.com o llame al 1-800-633-1610

Revisado: DIC 2025

MAT-US-2301738-v5.0-03/2026

AHF-FPLR-SL-DEC25

Por prescripción médica solamente