

## PUNTOS DESTACABLES DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

El presente documento sobre puntos destacables no incluye toda la información necesaria para utilizar KOVALTRY de forma segura y eficaz. Consulte la información para prescribir completa de KOVALTRY.

### KOVALTRY (factor antihemofílico [recombinante])

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

Aprobación inicial en EE. UU: 2016

## ÚLTIMOS CAMBIOS IMPORTANTES

Advertencias y precauciones (5.2)

1/2021

## INDICACIONES Y USO

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

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

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

## ESQUEMA POSOLÓGICO Y ADMINISTRACIÓN

Solo para una administración por vía intravenosa después de la reconstitución.

Control de los episodios hemorrágicos y tratamiento perioperatorio (2.1)

- Dosis necesaria (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor VIII (% de lo normal o UI/dl) × el recíproco de la recuperación esperada u observada (p. ej., 0,5 para una recuperación de 2 UI/dl por UI/kg).
- Incremento calculado del factor VIII (UI/dl o % de lo normal) = (Dosis total [UI]/peso corporal [kg]) × 2 (UI/dl por UI/kg).

Profilaxis habitual (2.1)

- Adultos y adolescentes: 20-40 UI/kg 2 o 3 veces por semana.

- Niños ≤12 años: 25-50 UI/kg 2 veces por semana, 3 veces por semana o cada dos días.

## FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

KOVALTRY está disponible como polvo liofilizado en viales monodosis que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI. Cada vial de KOVALTRY contiene la cantidad indicada de factor VIII recombinante en UI (3).

## CONTRAINDICACIONES

No lo utilice en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al principio activo, a las proteínas de ratón o hámster, o a otros componentes del producto (4).

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad, como la anafilaxia. En caso de que se presenten síntomas, interrumpa el tratamiento con KOVALTRY y administre el tratamiento adecuado (5.1).
- Se ha registrado la aparición de anticuerpos neutralizantes del factor VIII. Realice un ensayo de determinación de la concentración de inhibidores del factor VIII si no se alcanzan los niveles previstos de actividad del factor VIII en plasma, o si no se puede controlar la hemorragia como se esperaba con la dosis administrada (5.2, 5.5).

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos (≥3 %) fueron los inhibidores en pacientes sin tratamiento previo (PUP) o pacientes con tratamiento mínimo (MTP), dolor de cabeza, pirexia y prurito (6).

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

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Uso pediátrico: Debido a que los niños ≤12 años tienen una mayor depuración (ajustada al peso corporal), puede que sea necesaria una dosis más alta o una administración más frecuente (8.4).

Véase 17 para la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la documentación sobre el producto para el paciente aprobada por la FDA

Revisado: 1/2021

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA: ÍNDICE\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 ESQUEMA POSOLÓGICO Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Dosis

#### 2.2 Preparación y reconstitución

#### 2.3 Administración

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Reacciones de hipersensibilidad

#### 5.2 Anticuerpos neutralizantes

#### 5.3 Factores de riesgo cardiovascular

#### 5.4 Infecciones relacionadas con el catéter

#### 5.5 Control de los análisis de laboratorio

### 6 REACCIONES ADVERSAS

#### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### 8.1 Embarazo

#### 8.2 Lactancia

#### 8.4 Uso pediátrico

#### 8.5 Uso geriátrico

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### 12.1 Mecanismo de acción

#### 12.2 Farmacodinámica

#### 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

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

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

\*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas en la información para prescribir completa.

# INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA

## 1 INDICACIONES Y USO

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

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

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

## 2 ESQUEMA POSOLÓGICO Y ADMINISTRACIÓN

**Solo para una administración por vía intravenosa después de la reconstitución.**

### 2.1 Dosis

- El esquema posológico y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y la magnitud de la hemorragia y del estado clínico del paciente. Un estrecho control del tratamiento de reposición resulta particularmente importante en los casos de cirugía mayor o de episodios hemorrágicos potencialmente mortales.
- La etiqueta de cada vial de KOVALTRY indica la potencia del factor VIII en unidades internacionales (UI). Una UI está definida por la norma internacional (IS) vigente de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para el concentrado de factor VIII.
- La asignación de potencia para KOVALTRY se determina mediante un ensayo de sustrato cromogénico. Un estudio de campo en el que participaron 41 laboratorios clínicos de todo el mundo cuantificó las recuperaciones de KOVALTRY en plasma hemofílico. Los resultados del estudio de campo indicaron que la actividad del factor VIII de KOVALTRY puede cuantificarse con precisión en el plasma, utilizando un ensayo de coagulación monofásico o de sustrato cromogénico, según los métodos rutinarios del laboratorio que realiza las pruebas.
- La dosis necesaria para un nivel deseado de factor VIII, expresado en UI/dl (o % de lo normal), puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis necesaria (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\% de lo normal o UI/dl)} \\ \times \text{el recíproco de la recuperación esperada u observada (p. ej., 0,5 para una recuperación de 2 UI/dl por UI/kg)}$$

El aumento máximo esperado *in vivo* del nivel de factor VIII, expresado como UI/dl (o % de lo normal), puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Incremento calculado del factor VIII (UI/dl o \% de lo normal)} = (\text{Dosis total [UI] / peso corporal [kg]}) \times 2 \text{ (UI/dl por UI/kg)}$$

Ejemplos (suponiendo que la concentración inicial de factor VIII del paciente es <1 %):

1. Se requiere un aumento máximo del 50 % (50 UI/dl) en un niño de 20 kg. En esta situación, la dosis necesaria de KOVALTRY sería de  $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 0,5$  (para la recuperación de 2 UI/dl por UI/kg) = 500 UI
  2. Una dosis de 2000 UI de KOVALTRY administrada a un paciente de 50 kg debería dar lugar a un aumento del factor VIII tras la infusión de  $2000 \text{ UI} / 50 \text{ kg (peso corporal)} \times 2 \text{ UI/dl por UI/kg} = 80 \text{ UI/dL}$  (80 % de lo normal)
- Ajuste la dosis según la respuesta clínica del paciente. Los pacientes pueden presentar diferentes respuestas farmacocinéticas (p. ej., semivida, recuperación progresiva) y clínicas a KOVALTRY.

## Tratamiento a demanda y control de los episodios hemorrágicos

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

**Tabla 1: Pauta posológica para el control de los episodios hemorrágicos**

<b>Grado de hemorragia</b>	<b>Concentración necesaria de factor VIII (UI/dl o % de lo normal)</b>	<b>Frecuencia de las dosis (horas)</b>	<b>Duración del tratamiento (días)</b>
<b>Leve</b> (hemartrosis incipiente, sangrados musculares y orales leves)	20-40	Repetir cada 12-24 horas	Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico indicado según el dolor o se logre la cicatrización
<b>Moderado</b> (hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma)	30-60	Repetir cada 12-24 horas	Al menos 3 o 4 días, hasta que se resuelvan el dolor y la incapacidad aguda
<b>Importante</b> (hemorragia intracraneal, intraabdominal o intratorácica; hemorragia gastrointestinal; hemorragia en el sistema nervioso central; hemorragia en los espacios retrofaríngeo o retroperitoneal, o en la vaina del psoas ilíaco; hemorragia potencialmente mortal o que ponga en peligro una extremidad)	60-100	Repetir cada 8-24 horas	Hasta que se resuelva la hemorragia

## Tratamiento perioperatorio de las hemorragias

En la Tabla 2, se ofrece una guía de administración de KOVALTRY durante la cirugía (tratamiento perioperatorio). El objetivo del tratamiento es mantener un nivel de actividad del factor VIII en plasma igual o superior a los niveles plasmáticos (en % de lo normal o en UI/dl) indicados en la Tabla 2. Durante la cirugía mayor, se recomienda enfáticamente el control con los análisis de laboratorio pertinentes, incluidos los análisis seriados de la actividad del factor VIII (*véase Advertencias y precauciones [5.5]*).

**Tabla 2: Pauta posológica para el tratamiento perioperatorio**

Tipo de cirugía	Concentración necesaria de factor VIII (UI/dl o % de lo normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
<b>Menor</b> (p. ej., la extracción de un diente)	30-60 (pre- y posoperatorio)	Repetir cada 24 horas	Al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización
<b>Mayor</b> (p. ej., cirugía intracraneal, intraabdominal e intratorácica, o artroplastia)	80-100 (pre- y posoperatorio)	Repetir cada 8-24 horas	Hasta que la cicatrización de la herida sea suficiente, y luego continuar el tratamiento durante al menos otros 7 días para mantener la actividad del factor VIII en un 30-60 % (UI/dl)

Profilaxis habitual

- Individualice la dosis del paciente en función de la respuesta clínica.
- Adultos y adolescentes: 20-40 UI de KOVALTRY por kg de peso corporal 2 o 3 veces por semana.
- Niños  $\leq 12$  años: 25-50 UI de KOVALTRY por kg de peso corporal 2 veces por semana, 3 veces por semana o cada dos días según los requerimientos individuales (*véase Uso en poblaciones específicas [8.4]*).

**2.2 Preparación y reconstitución**

- Reconstituya y administre KOVALTRY con los componentes suministrados en cada envase. No utilice ningún componente del envase que esté abierto o dañado.


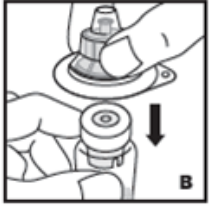

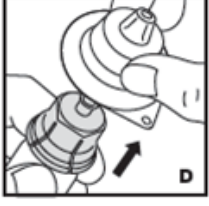
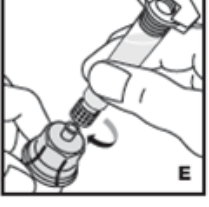
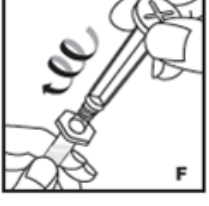
Los procedimientos que se indican a continuación son pautas generales para la reconstitución de KOVALTRY, utilizando el adaptador de vial estéril con un filtro de 15 micrómetros y una jeringa precargada con diluyente, que en conjunto funcionan como sistema alternativo de reconstitución sin aguja.

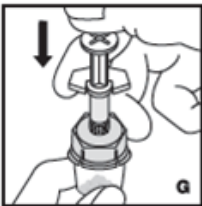
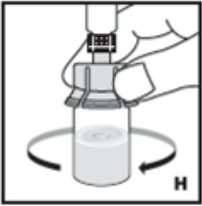
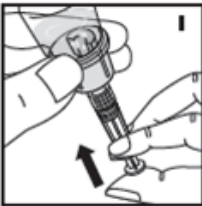
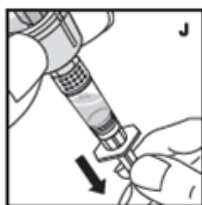
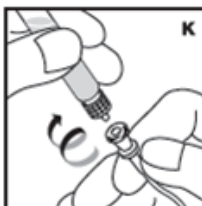
Pruebas de uso del adaptador del vial

Se realizaron pruebas de uso con 60 personas, entre ellas 15 pacientes pediátricos con hemofilia A (10-17 años), 15 pacientes adultos con hemofilia A ( $\geq 18$  años), 15 cuidadores y 15 profesionales sanitarios. Para simular una situación real, los pacientes pediátricos y adultos y los cuidadores recibieron una capacitación mínima, que incluía la realización por parte de los participantes de una reconstitución supervisada y, posteriormente, de una sola reconstitución sin ayuda. En este estudio, el personal sanitario no recibió ninguna capacitación, pero sí podía aprender el procedimiento a partir de las Instrucciones de uso proporcionadas. Todos los participantes fueron capaces de utilizar de forma satisfactoria y segura el adaptador del vial para la reconstitución.

Reconstitución

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

<p>1. Entibie en sus manos tanto el vial de KOVALTRY sin abrir como la jeringa precargada de diluyente hasta alcanzar una temperatura agradable (que no supere los 37 °C o 99 °F).</p>	
<p>2. Retire la tapa protectora del vial (A). Limpie asépticamente el tapón de goma con un hisopo con alcohol estéril, teniendo cuidado de no manipular el tapón de goma.</p>	
<p>3. Coloque el vial del producto sobre una superficie firme y antideslizante. Despegue el revestimiento de papel de la cubierta plástica del adaptador del vial. <u>No retire el adaptador de la cubierta plástica.</u> Sujete la cubierta del adaptador, colóquela sobre el vial del producto y presione con fuerza hacia abajo (B). El adaptador se encajará en la tapa del vial. <u>No retire la cubierta del adaptador en este paso.</u></p>	
<p>4. Sujetando la jeringa por el cilindro, retire la tapa en la punta (C). <u>No toque la punta de la jeringa con la mano ni con ninguna superficie.</u> Deje la jeringa a un lado para su uso posterior.</p>	
<p>5. Ahora retire la cubierta plástica del adaptador y deséchela (D).</p>	
<p>6. Enrosque la jeringa precargada en el adaptador del vial girándola en el sentido de las agujas del reloj (E).</p>	
<p>7. Retire el vástago del émbolo de plástico transparente de la caja. Sujete el vástago del émbolo por la placa superior. <u>Evite tocar los lados y las roscas del vástago del émbolo.</u> Enrosque el vástago del émbolo girándolo en el sentido de las agujas del reloj en el tapón roscado de goma de la jeringa precargada (F).</p>	

<p>8. Inyecte el diluyente presionando <u>lentamente</u> el vástago del émbolo (G).</p>	
<p>9. Agite suavemente el vial hasta que se disuelva todo el polvo en la totalidad del vial (H). <u>No sacuda el vial</u>. Asegúrese de que todo el polvo se encuentre completamente disuelto. No use la solución si contiene partículas visibles o está turbia.</p>	
<p>10. Presione el émbolo para volver a introducir todo el aire en el vial. A continuación, mientras mantiene oprimido el émbolo, gire al revés el vial con la jeringa (invertido) de modo que el vial quede ahora encima de la jeringa (I).</p>	
<p>11. Extraiga toda la solución en la jeringa tirando del vástago del émbolo hacia atrás lenta y suavemente (J). Incline el vial hacia un lado y hacia atrás para asegurarse de que toda la solución haya pasado por la abertura grande del tapón de goma y haya entrado en la jeringa. Extraiga todo el aire posible antes de retirar la jeringa del vial, introduciendo lenta y cuidadosamente el aire en el vial.</p>	
<p>12. Desenrosque del adaptador del vial la jeringa con el vástago del émbolo, girándola en sentido contrario a las agujas del reloj. Conecte la jeringa al equipo de administración suministrado e inyecte el contenido por vía intravenosa (K).</p> <p><u>Nota:</u> siga las instrucciones del equipo de infusión proporcionado.</p>	

### Mezclas

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

### **2.3 Administración**

#### **Solo para uso intravenoso.**

- Inspeccione visualmente KOVALTRY reconstituido en busca de partículas y cambios de color antes de su administración. No lo use si observa alguna partícula o cambio de color.
- Administre KOVALTRY reconstituido lo antes posible. Si no es así, consérvelo a temperatura ambiente durante un máximo de 3 horas.
- Administre KOVALTRY por vía intravenosa durante un período de 1 a 15 minutos. Adapte la velocidad de administración en función de la respuesta de cada paciente.

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

KOVALTRY está disponible en forma de polvo liofilizado en viales de vidrio monodosis que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI de factor VIII recombinante por vial.

Cada vial de KOVALTRY está etiquetado con la potencia real del factor VIII expresada en UI, determinada mediante un ensayo de sustrato cromogénico. Esta asignación de potencia se basa en una norma para concentrados del factor VIII que se remite a la norma internacional vigente de la OMS para concentrados del factor VIII, y se evalúa mediante una metodología adecuada para garantizar la exactitud de los resultados.

### 4 CONTRAINDICACIONES

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

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Con KOVALTRY, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, como la anafilaxia. Los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, que pueden progresar hacia una anafilaxia, incluyen opresión en el pecho o la garganta, mareos, hipotensión leve y náuseas. Interrumpa la administración de KOVALTRY si se presentan estos síntomas y busque de inmediato un tratamiento de emergencia.

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

#### 5.2 Anticuerpos neutralizantes

Se han registrado casos de formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) tras la administración de KOVALTRY. Los pacientes sin tratamiento previo (PUP) corren un mayor riesgo de generar inhibidores con todos los productos de factor VIII (*véase Reacciones adversas [6.1]*). Supervise con atención a los pacientes por medio de observaciones clínicas y análisis de laboratorio apropiados, para detectar la aparición de inhibidores del factor VIII. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del factor VIII en plasma o si la hemorragia no se detiene como se esperaba con la dosis administrada, se deberá sospechar la presencia de un inhibidor (anticuerpo neutralizante) (*véase Advertencias y precauciones [5.5]*).

#### 5.3 Factores de riesgo cardiovascular

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de presentar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos cuando la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con factor VIII.

#### 5.4 Infecciones relacionadas con el catéter

Cuando KOVALTRY se administra a través de catéteres venosos centrales (CVC), pueden producirse infecciones relacionadas con el catéter. Estas infecciones no se han asociado al producto en sí.

#### 5.5 Control de los análisis de laboratorio

- Controle los niveles de actividad del factor VIII en plasma mediante una prueba validada para confirmar que se han alcanzado y mantenido los niveles adecuados de factor VIII (*véase Esquema posológico y administración [2.1]*).
- Vigile la aparición de inhibidores del factor VIII. Realice un ensayo Bethesda de cuantificación de inhibidores si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de factor VIII o si la hemorragia no se detiene con la dosis prevista de KOVALTRY. Use las unidades Bethesda (BU) para informar los valores de inhibidores.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos ( $\geq 3\%$ ) fueron los inhibidores en pacientes sin tratamiento previo (PUP) o pacientes con tratamiento mínimo (MTP), dolor de cabeza, pirexia y prurito (véase la Tabla 3).

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse de forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

El perfil de seguridad de KOVALTRY se evaluó en 193 pacientes con tratamiento previo (PTP) (entre ellos 51 pacientes pediátricos  $<12$  años) expuestos a KOVALTRY durante al menos 3 meses. El análisis de seguridad se realizó utilizando una base de datos combinada de tres estudios clínicos multicéntricos, prospectivos y abiertos. La mediana del tiempo en el ensayo clínico para los PTP  $\geq 12$  años fue de 372 días, con una mediana de 159 días de exposición (ED). La mediana del tiempo en el ensayo clínico para los PTP  $<12$  años fue de 182 días, con una mediana de 73 ED. El perfil de seguridad de KOVALTRY también se evaluó en 43 PUP/MTP  $<6$  años (MTP definidos como pacientes con  $\leq 3$  ED a un producto de factor VIII en el momento de la inscripción). La mediana de tiempo en el ensayo clínico fue de 239 días (intervalo de entre 13 y 775 días) con una mediana de 46 ED (intervalo de entre 1 y 55 ED). Se excluyeron del análisis de seguridad los sujetos que recibieron KOVALTRY para el tratamiento perioperatorio ( $n = 5$ ) durante 2 a 3 semanas y los que recibieron dosis únicas de KOVALTRY para estudios de farmacocinética ( $n = 6$ ). En la Tabla 3, se enumeran las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos. En el caso de los PTP, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños son similares a las de los adultos.



**Tabla 3: Reacciones adversas de estudios clínicos combinados (todos los grupos de edad): ensayos clínicos 1, 2 y parte A del ensayo clínico 3 (N = 193)**

<b>Clasificación por órganos y sistemas según el diccionario MedDRA</b> Término preferente	<b>Frecuencia de las reacciones adversas al medicamento</b> N (%)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Linfadenopatía	2 (1,0 %)
<b>Trastornos cardiacos</b> Palpitaciones Taquicardia sinusal	2 (1,0 %) 2 (1,0 %)
<b>Trastornos gastrointestinales</b> Dolor abdominal Molestia abdominal Dispepsia	4 (2,1 %) 3 (1,6 %) 4 (2,1 %)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> Pirexia Molestia en el pecho Reacciones en la zona de inyección <sup>a</sup>	8 (4,1 %) 2 (1,0 %) 5 (2,6 %)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b> Hipersensibilidad PTP con inhibidores del factor VIII <sup>b</sup>	1 (0,5 %) 1 (0,5 %) <sup>c</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b> Mareo Disgeusia Cefalea	2 (1,0 %) 1 (0,5 %) 14 (7,3 %)
<b>Trastornos psiquiátricos</b> Insomnio	5 (2,6 %)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Dermatitis alérgica Prurito Erupción <sup>d</sup> Urticaria	2 (1,0 %) 6 (3,1 %) 5 (2,6 %) 1 (0,5 %)
<b>Trastornos vasculares</b> Rubefacción	1 (0,5 %)

<sup>a</sup>Incluye hematoma y extravasación en la zona de inyección, dolor en la localización de una infusión, prurito e hinchazón.

<sup>b</sup>Véase **Inmunogenicidad** de los inhibidores del factor VIII en los PUP/MTP.

<sup>c</sup>No fue necesario cambiar el tratamiento. Véase **Inmunogenicidad**.

<sup>d</sup>Incluye erupción, erupción eritematosa y erupción prurítica.

En los PUP/MTP (N = 43) de la parte B del ensayo clínico 3, se observó una frecuencia diferente a la observada en el ensayo clínico 1, el ensayo clínico 2 y la parte A del ensayo clínico 3 para la pirexia (N = 13 [30,2 %]) y los inhibidores del factor VIII (N = 23 [54,8 %]). El análisis de los inhibidores se realizó en 42 de los 43 PUP/MTP, ya que un paciente no fue sometido a la evaluación de aparición de inhibidores tras un único tratamiento, y por lo tanto fue excluido del análisis.

## Inmunogenicidad

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

En los ensayos clínicos (fases 1 a 3) con KOVALTRY, se evaluó un total de 204 pacientes pediátricos y adultos diagnosticados con hemofilia A severa (factor VIII <1 %), con exposición previa a concentrados de factor VIII  $\geq 50$  ED, y sin antecedentes de inhibidores.

En los ensayos principales finalizados, ningún PTP presentó anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII. En un ensayo clínico de extensión en curso, un PTP de 13 años presentó un valor de 0,6 BU después de 550 ED junto con una infección aguda y presencia de anticuerpos anticardiolipínicos de tipo IgG. La recuperación del factor VIII fue de 2,2 UI/dl por UI/kg; la tasa anualizada de hemorragias (ABR) fue cero, y no fue necesario cambiar el tratamiento.

En los PUP/MTP durante la fase principal finalizada del ensayo clínico, se detectaron inhibidores del factor VIII en 23 de los 42 pacientes (54,8 %, IC 95 %: 39-70 %), con una mediana (intervalo) de 9 (4-42) ED en el momento de la primera prueba de inhibidores positiva. De estos, 6 (14,3 %) pacientes presentaron valores bajos transitorios de inhibidores ( $\leq 5,0$  BU) y 17 (40,5 %) presentaron valores elevados de inhibidores ( $> 5,0$  BU). En los pacientes con valores elevados de inhibidores, se identificaron mutaciones de alto riesgo para la aparición de inhibidores en 11 (84,6 %) de los 13 pacientes con datos disponibles sobre mutaciones del FVIII.

La detección de la formación de anticuerpos depende de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede verse condicionada por varios factores, como la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, puede resultar equívoco comparar la incidencia de anticuerpos contra KOVALTRY con la incidencia de anticuerpos contra otros productos.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

No hay datos sobre el uso de KOVALTRY en mujeres embarazadas para informar sobre el riesgo asociado al fármaco. No se han realizado estudios de reproducción en animales con KOVALTRY. Se desconoce si KOVALTRY puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si afecta la capacidad de reproducción. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y de aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2-4 % y del 15-20 %, respectivamente.

### **8.2 Lactancia**

#### Resumen de riesgos

No existe información sobre la presencia de KOVALTRY en la leche materna, ni sobre los efectos en el lactante amamantado con leche materna o en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud que brinda la lactancia materna deben tenerse en cuenta junto con la necesidad clínica de la madre de recibir KOVALTRY y cualquier posible efecto adverso en el lactante amamantado con leche materna debido al uso de KOVALTRY o de la enfermedad subyacente de la madre.

### **8.4 Uso pediátrico**

Se han realizado estudios de seguridad y eficacia con KOVALTRY en 51 PUP pediátricos  $\leq 12$  años y 43 PUP/MTP pediátricos  $< 6$  años (véase *Estudios clínicos* [14]).

La depuración ajustada al peso corporal del factor VIII en niños  $\leq 12$  años es mayor que la de los adultos y adolescentes. Se debe considerar una dosis más alta o una administración más frecuente en los niños para compensar esta diferencia en la depuración (véase *Farmacología clínica* [12.3]).

## 8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos con KOVALTRY no incluyeron a pacientes de 65 años o más para determinar si responden o no de forma diferente a los pacientes más jóvenes. No obstante, la experiencia clínica con otros productos de factor VIII no ha revelado diferencias entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. Como ocurre con cualquier paciente que recibe factor VIII recombinante, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser individualizada.

## 11 DESCRIPCIÓN

KOVALTRY, factor antihemofílico (recombinante), es un polvo estéril, apirógeno, de color blanco a ligeramente amarillo, para reconstitución, envasado en un vial monodosis. El producto final no contiene ningún conservante. El producto reconstituido está indicado para la administración por vía intravenosa. El producto está disponible en potencias nominales de 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI; sin embargo, para cada concentración de dosis, la potencia real analizada del factor VIII aparece indicada en la etiqueta de cada vial. El sistema de cierre del envase consta de un vial de vidrio de tipo I, de 10 ml, sellado con un tapón de bromobutilo gris y un sello de engaste de aluminio con una tapa plástica desprendible más un adaptador de vial. El adaptador del vial está diseñado para conectarse con la jeringa precargada de diluyente con agua estéril para inyectables (sWFI). KOVALTRY está formulado con los siguientes excipientes: glicina al 2,2 %, sacarosa al 1 %, 30 mM de cloruro de sodio, 2,5 mM de cloruro de calcio, 20 mM de histidina y 80 ppm de polisorbato 80. El pH del producto reconstituido es de 6,6 a 7,0. La administración por vía intravenosa de la sacarosa contenida en KOVALTRY no influye en la glucemia.

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

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

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

KOVALTRY sustituye de forma temporal el factor VIII de coagulación faltante que es necesario para una hemostasia eficaz.

### 12.2 Farmacodinámica

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

### 12.3 Farmacocinética

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

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

Parámetro (unidad)	12-17 años (N = 5)	≥18 años (N = 21)
ABC (UI*h/dl)	1013,9 ± 286,8	1601,3 ± 520,0
C <sub>máx.</sub> (UI/dl)	91,7 ± 28,7	99,7 ± 14,9
t <sub>½</sub> (h)	11,7 ± 1,11	14,3 ± 3,7
MRT <sub>IV</sub> (h)	16,1 ± 0,8	19,8 ± 5,7
V <sub>ee</sub> (dl/kg)	0,85 ± 0,24	0,63 ± 0,11
CL (dl/h/kg)	0,053 ± 0,017	0,035 ± 0,012

ABC: área bajo la curva

C<sub>máx.</sub>: concentración plasmática máxima del fármaco tras una dosis única

t<sub>½</sub>: semivida terminal

MRT<sub>IV</sub>: tiempo medio de permanencia tras una administración por vía intravenosa

V<sub>ee</sub>: volumen de distribución aparente en estado estacionario

CL: depuración

En la Tabla 5, se presentan los parámetros FC de KOVALTRY para 8 sujetos del grupo de edad de 0-<6 años y 10 sujetos del grupo de edad de 6-12 años. En general, los niños <12 años presentaron concentraciones plasmáticas más bajas en comparación con los niños PTP ≥12 años.

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

Parámetro (unidad)	0-<6 años (N = 8)	6-12 años (N = 10) <sup>b</sup>	12-17 años (N = 5)	≥18 años (N = 21)
ABC (UI*h/dl)	1544,7 ± 387,1 <sup>a</sup>	1214,5 ± 395,1	1572,0 ± 448,0	2103,4 ± 702,8
C <sub>máx.</sub> (UI/dl)	89,6 ± 27,4	81,6 ± 17,8	132,5 ± 46,3	133,1 ± 20,4
t <sub>½</sub> (h)	12,1 ± 2,7 <sup>a</sup>	12,0 ± 2,1	14,4 ± 5,5	14,2 ± 3,5
MRT <sub>IV</sub> (h)	17,7 ± 3,6 <sup>a</sup>	17,8 ± 2,9	19,8 ± 5,8	19,9 ± 4,9
V <sub>ee</sub> (dl/kg)	0,57 ± 0,13 <sup>a</sup>	0,79 ± 0,23	0,71 ± 0,39	0,50 ± 0,11
CL (dl/h/kg)	0,033 ± 0,009 <sup>a</sup>	0,045 ± 0,016	0,034 ± 0,010	0,027 ± 0,010

<sup>a</sup> n = 7

<sup>b</sup> Se excluyó a un sujeto que presentó un valor FC considerado atípico

El análisis de la recuperación progresiva después de 6 meses de tratamiento profiláctico arrojó resultados comparables con la recuperación progresiva después de la primera dosis (véase la Tabla 6).

**Tabla 6: Recuperación progresiva en PTP**

	<b>0-&lt;6 años</b> N = 25	<b>6-12 años</b> N = 25	<b>≥12 años</b> N = 115
Resultados del ensayo del sustrato cromogénico <sup>a</sup> Mediana (Q1; Q3) (UI/dl por UI/kg)	1,6 (1,3; 1,9)	1,7 (1,4; 2,0)	2,3 (1,8; 2,6)
Resultados del ensayo monofásico <sup>a</sup> Mediana (Q1; Q3) (UI/dl por UI/kg)	-	-	2,2 (1,8; 2,4)

<sup>a</sup>Inicio del estudio

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

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

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de KOVALTRY ni otros estudios para determinar los efectos de KOVALTRY en la fertilidad. KOVALTRY arrojó resultados negativos en la prueba *in vitro* modificada de genotoxicidad (ensayo de mutaciones mamíferas y anomalías cromosómicas en células de linfoma de ratón). No se espera que KOVALTRY tenga potencial mutagénico.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

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

Ensayo 1: un estudio multicéntrico, abierto, cruzado y no controlado en adolescentes y adultos (edad ≥12 años a <65 años) PTP (≥150 ED), que evaluó la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de la profilaxis habitual, y el tratamiento perioperatorio de las hemorragias con KOVALTRY (véase la Tabla 7). La variable principal de eficacia fue la ABR. El esquema profiláctico era de 20 a 50 UI/kg 2 o 3 veces por semana, en el que el investigador asignó la frecuencia de administración de la dosis en función de los requerimientos individuales del sujeto.

Ensayo 2: un estudio multicéntrico, abierto, cruzado, no controlado y aleatorizado en adolescentes y adultos (edad ≥12 años a <65 años) PTP (≥150 ED), que evaluó la superioridad de la profilaxis sobre el tratamiento a demanda con KOVALTRY durante un período de tratamiento de un año (véase la Tabla 7). La variable principal de eficacia fue la ABR. El esquema profiláctico era de 20 a 30 UI/kg 2 veces por semana o de 30 a 40 UI/kg 3 veces por semana, y el grupo de tratamiento se asignó de manera aleatoria.

Ensayo 3: un estudio multicéntrico, abierto y no controlado que evaluó la farmacocinética, la eficacia y la seguridad de la profilaxis habitual y el tratamiento perioperatorio de las hemorragias con KOVALTRY (véase la Tabla 8) en PTP (≥50 ED) de ≤12 años (parte A) y PUP y MTP (≤3 ED) de <6 años (parte B). La variable principal de eficacia era el número anualizado de hemorragias totales durante la profilaxis habitual que se produjeron en las 48 horas siguientes a la infusión profiláctica anterior. También se analizó la ABR durante la profilaxis, independientemente del tiempo de infusión. En la parte A, el esquema profiláctico era de 25 a 50 UI/kg en frecuencias de 2 veces por semana, 3 veces por semana o cada dos días, y el investigador podía adaptarlo a las necesidades de cada sujeto.

En todos los estudios, los tratamientos de las hemorragias intercurrentes y el tratamiento perioperatorio se realizaron a discreción del investigador sobre la base del tratamiento de referencia.

En total, 204 PTP (153 sujetos ≥12 años y 51 sujetos <12 años) y 43 PUP/MTP <6 años recibieron tratamiento en los ensayos clínicos finalizados. Entre los PTP, 140 sujetos recibieron tratamiento durante al menos 12 meses, y 43, durante 24 meses.

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

	<b>Ensayo 1 (N = 62)</b>	<b>Ensayo 2 (N = 80)</b>
Edad: media $\pm$ DE	31,5 $\pm$ 12,7 años	29,6 $\pm$ 11,0 años
Tratamiento previo: %	Profilaxis: 80,6 %	A demanda: 100 %
Número de articulaciones afectadas al inicio: media $\pm$ DE	1,4 $\pm$ 1,3	3,0 $\pm$ 2,1
Antecedentes de hemorragia articular (durante los 12 meses anteriores al estudio): media $\pm$ DE de hemorragias articulares	8,0 $\pm$ 11,9	32,1 $\pm$ 23,8

**Tabla 8: Resumen del ensayo 3**

	<b>Ensayo 3</b>	
	<b>PTP 0-&lt;6 años (N = 25)</b>	<b>PTP 6-12 años (N = 26)</b>
Edad: media $\pm$ DE (intervalo)	3,8 $\pm$ 1,3 años (1-5)	8,8 $\pm$ 1,8 años (6-11)
Tratamiento previo: %	Profilaxis: 92,0 %	Profilaxis: 65,4 %
Número de articulaciones afectadas al inicio: media $\pm$ DE	0,2 $\pm$ 0,4	0,7 $\pm$ 1,1

Tratamiento a demanda y control de los episodios hemorrágicos*Adolescentes y adultos*

En total, se trataron 1892 episodios hemorrágicos en 110 sujetos con KOVALTRY en el ensayo 1 y en el ensayo 2 (véase la Tabla 9). La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron espontáneos, localizados en las articulaciones y de gravedad leve o moderada.

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

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

Características de los episodios hemorrágicos	Ensayo 1		Ensayo 2	
	Profilaxis Estudio principal N = 62	Profilaxis Extensión N = 55	Profilaxis N = 59	A demanda N = 21
Número total de hemorragias	241	154	293	1204
Espontáneas: n/total (%)	153/241 (63,5 %)	79/150 <sup>a</sup> (52,7 %)	209/283 <sup>a</sup> (73,9 %)	943/1202 <sup>a</sup> (78,5 %)
Traumatismo: n/total (%)	79/241 (32,8 %)	70/150 <sup>a</sup> (46,7 %)	74/283 <sup>a</sup> (26,1 %)	258/1202 <sup>a</sup> (21,5 %)
Hemorragias articulares: n/total (%)	191/241 (79,3 %)	120/154 (77,9 %)	255/293 (87,0 %)	924/1197 <sup>a</sup> (77,2 %)
Leves o moderadas: n/total (%)	215/241 (89,2 %)	130/153 <sup>a</sup> (84,9 %)	260/293 (88,8 %)	1092/1196 <sup>a</sup> (91,3 %)
% de hemorragias tratadas con ≤2 infusiones	87,0 %		96,2 %	95,3 %
Respuesta al tratamiento de las hemorragias calificada como “Excelente” o “Buena”: n/total <sup>b</sup> (%)	190/235 (80,9 %)	107/149 (71,8 %)	172/279 (61,6 %)	834/1196 (69,7 %)
Mediana de la dosis por infusión (intervalo)	31,6 UI/kg (14-67 UI/kg)		29,4 UI/kg (19-49 UI/kg)	22,0 UI/kg (11-35 UI/kg)

<sup>a</sup>Número total sin incluir las hemorragias no caracterizadas

<sup>b</sup>El porcentaje se calcula a partir del número de hemorragias tratadas para las que se evaluó la respuesta

#### *Niños de 12 años o menos*

En total, se trataron con KOVALTRY 97 episodios hemorrágicos en 28 sujetos pediátricos PTP y 105 episodios hemorrágicos en 37 PUP o MTP. La mayoría (96,9 % en los PTP y 97,1 % en los PUP o MTP) de las hemorragias fueron de gravedad leve o moderada en ambos grupos. Cincuenta y nueve (72,8 %) y 62 (59,0 %) hemorragias estaban relacionadas con traumatismos en los PTP y en los PUP o MTP, respectivamente. Durante el período de tratamiento de 6 meses, la mediana de la dosis de KOVALTRY para el tratamiento de las hemorragias intercurrentes en los PTP fue de 36,94 UI/kg por infusión (intervalo: 20,8-71,6 UI/kg).

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

Excelente: repentino alivio del dolor y/o mejoría de los signos de hemorragia sin que se administre una infusión adicional. Buena: evidente alivio del dolor y/o mejoría de los signos de hemorragia, pero posiblemente se requiera más de una infusión para una resolución total. Moderada: probable o leve mejoría de los signos de hemorragia con al menos una infusión adicional para una resolución total. Mala: no hay ninguna mejoría entre las infusiones o el estado del paciente empeora.

La eficacia hemostática en el tratamiento a demanda de las hemorragias se calificó de “buena” o “excelente” en el 90,1 % de los casos (97,8 % en el grupo de menor edad y 81,0 % en el de mayor edad). La mayoría de las hemorragias (89,7 %) se trataron de manera satisfactoria con ≤2 infusiones. La respuesta al tratamiento fue similar entre los niños de 0-<6 años y los de 6-12 años (véase la Tabla 10).

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

Características de los episodios hemorrágicos	Ensayo 3		
	PTP 0-<6 años (N = 25)	PTP 6-12 años (N = 26)	PTP 0-12 años (N = 51)
Número total de hemorragias	52	45	97
Espontáneas: n/total (%)	8/44 <sup>a</sup> (18,2 %)	12/37 <sup>a</sup> (32,4 %)	20/81 <sup>a</sup> (24,7 %)
Traumatismo: n/total (%)	36/44 <sup>a</sup> (81,8 %)	23/37 <sup>a</sup> (62,2 %)	59/81 <sup>a</sup> (72,8 %)
Hemorragias articulares: n/total (%)	10/52 (19,2 %)	22/45 (48,9 %)	32/97 (33,0 %)
Leves o moderadas: n/total (%)	50/52 (96,2 %)	44/45 (97,8 %)	94/97 (96,9 %)
% de hemorragias tratadas con ≤2 infusiones	92,4 %	86,7 %	89,7 %
Respuesta al tratamiento de las hemorragias calificada como “Excelente” o “Buena”: n/total <sup>b</sup> (%)	43/44 (97,8 %)	30/37 (81,0 %)	73/81 (90,1 %)
Mediana de la dosis por infusión (intervalo)	38,7 UI/kg (20,8-71,6 UI/kg)	32,4 UI/kg (21,7-50,0 UI/kg)	36,9 UI/kg (20,8-71,6 UI/kg)

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

<sup>b</sup>El porcentaje se calcula a partir del número de hemorragias tratadas para las que se evaluó la respuesta

#### Tratamiento perioperatorio

Se realizaron un total de 14 cirugías mayores y 46 menores en 44 PTP (43 adultos y adolescentes y 1 niño menor de 12 años) con hemofilia A severa. Siete de las 14 cirugías mayores en los PTP fueron procedimientos ortopédicos, entre ellos artroplastias. Cerca del 51 % de las cirugías menores en los PTP fueron extracciones dentales. Todos los sujetos recibieron KOVALTRY como infusiones en bolo. En los sujetos adolescentes y adultos, las dosis iniciales de KOVALTRY administradas oscilaron entre 3000 y 5000 UI. La mediana de la dosis total el día de la cirugía fue de 107,5 UI/kg (intervalo: 60-207 UI/kg). En un único sujeto con tratamiento previo, menor de 12 años, que fue sometido a una cirugía mayor, se administró una dosis total inicial de KOVALTRY de 2500 UI (108,7 UI/kg).

La pérdida de sangre, durante y después de la cirugía, se mantuvo dentro de los intervalos esperados. Los cirujanos calificaron el control hemostático como “bueno” (hemorragia perioperatoria leve, pero no significativamente mayor desde el punto de vista clínico con respecto a lo esperado en el paciente no hemofílico; tratamiento similar al del paciente no hemofílico) o “excelente” (hemorragia perioperatoria similar a la del paciente no hemofílico).

#### Profilaxis habitual

##### *Adolescentes y adultos*

En total, 140 sujetos recibieron tratamiento con KOVALTRY durante al menos 12 meses, con una mediana (intervalo) de 157 ED (25-178) en el estudio 1 (305 ED [25-355], incluida la fase de extensión), y de 153 ED (103-187) en el estudio 2 (véase la Tabla 11). En ambos estudios, los sujetos de la población con intención de tratar (ITT) recibieron entre el 95 % y el 100 % de la cantidad prescrita de infusiones profilácticas.



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

	<b>Ensayo 1 (N = 62)<sup>a</sup></b>	<b>Ensayo 2 (N = 59)</b>
Mediana de la dosis/infusión profiláctica nominal (intervalo) Todos	31,2 UI/kg (21-43 UI/kg)	31,7 UI/kg (21-42 UI/kg)
Profilaxis 2 veces por semana	35,0 UI/kg (21-42 UI/kg)	30,4 UI/kg (21-34 UI/kg)
Profilaxis 3 veces por semana	31,1 UI/kg (24-43 UI/kg)	37,4 UI/kg (30-42 UI/kg)
Duración del tratamiento	1 año en el estudio principal	1 año

Estudio 1: 2 veces por semana ( $n = 18$ ); 3 veces por semana ( $n = 44$ ).

Estudio 2: 2 veces por semana ( $n = 28$ ); 3 veces por semana ( $n = 31$ ).

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

La media y la mediana de la ABR para la población con ITT en el estudio 1 fueron  $3,8 \pm 5,2$  y 1 hemorragia/año, respectivamente. En el estudio 2, la comparación en un ANOVA de las tasas de hemorragia entre los sujetos que recibieron el tratamiento a demanda frente a los que recibieron profilaxis reveló una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) en la mediana de la ABR en los sujetos que recibieron el tratamiento a demanda (60 hemorragias al año), en comparación con los sujetos que recibieron profilaxis (2 hemorragias al año). En el estudio 2, la media de la ABR en los sujetos que recibieron el tratamiento a demanda fue de  $57,7 \pm 24,6$  frente a  $4,9 \pm 6,8$  en los sujetos que recibieron profilaxis.

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

	<b>Ensayo 1 (N = 62)</b>		<b>Ensayo 2 (N = 59)</b>	
	<b>2 veces por semana (n = 18)</b>	<b>3 veces por semana (n = 44)</b>	<b>2 veces por semana (n = 28)</b>	<b>3 veces por semana (n = 31)</b>
Mediana de la ABR (IQR <sup>a</sup> Q1; Q3)				
Todas las hemorragias	1,0 (0,0; 8,0)	2,0 (0,5; 5,0)	4,0 (0,0; 8,0) Mes 1-6 <sup>b</sup> : 4,1; Mes 7-12 <sup>b</sup> : 1,1	2,0 (0,0; 4,9) Mes 1-6 <sup>b</sup> : 2,0; Mes 7-12 <sup>b</sup> : 2,0
Hemorragias espontáneas	0,5 (0,0; 2,0)	1,0 (0,0; 3,9)	2,0 (0,0; 6,5)	0,0 (0,0; 3,0)
Hemorragias articulares	0,5 (0,0; 7,0)	1,8 (0,0; 3,0)	2,5 (0,0; 7,5)	1,0 (0,0; 4,0)
Sujetos sin ningún episodio hemorrágico <sup>c</sup> % (n)	37,5 % (6/16 <sup>d</sup> )	62,5 % (10/16 <sup>d</sup> )	28,6 % (8/28 <sup>e</sup> )	25,8 % (8/31 <sup>e</sup> )

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

<sup>b</sup>Mes 1-6 se refiere a los primeros seis meses del período de tratamiento y mes 7-12 se refiere a los segundos seis meses del período de tratamiento

<sup>c</sup>Observación del período de tratamiento de un año

<sup>d</sup> $n$  = número total de sujetos sin hemorragias

<sup>e</sup> $n$  = número total de sujetos asignados al azar a los grupos de tratamiento

La ABR para los sujetos ( $n = 21$ ) que recibieron tratamiento a demanda en el estudio 2 (mediana [IQR Q1; Q3]) para todas las hemorragias: 60 (41,7; 76,3); hemorragias espontáneas: 42,1 (24,3; 61,3); hemorragias articulares: 38,8 (24,3; 60,0).

En la parte A, 51 PTP recibieron tratamiento con KOVALTRY durante al menos 6 meses con una mediana (intervalo) de 73 ED (37-103) (véase la Tabla 13). Los sujetos recibieron >95 % de la cantidad prescrita de infusiones profilácticas.

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

	Ensayo 3	
	PTP 0-<6 años (N = 25)	PTP 6-12 años (N = 26)
Esquema de tratamiento <sup>a</sup> durante el estudio (6 meses) n (%)		
2 veces por semana	9 (36 %)	13 (50 %)
3 veces por semana o cada 2 días	16 (64 %)	13 (50 %)
Dosis profiláctica nominal por infusión, mediana (intervalo)	36,4 UI/kg (21-58 UI/kg)	31,8 UI/kg (22-50 UI/kg)

<sup>a</sup>Esquema de tratamiento al inicio del estudio. La duración del estudio fue de seis meses.

En los niños de 12 años o menos ( $n = 51$ ), la mediana (IQR Q1; Q3) de la ABR en las 48 horas siguientes a la infusión profiláctica fue de 0 (0; 4) para todas las hemorragias, y de 0 (0; 0) para las hemorragias espontáneas y articulares. La mediana (IQR Q1; Q3) de la ABR durante el tratamiento profiláctico, independientemente del momento de la infusión, fue de 1,9 (0; 6) para todas las hemorragias, de 0 (0; 0) para las hemorragias espontáneas y de 0 (0; 2) para las hemorragias articulares. La media de la ABR en las 48 horas siguientes a la infusión profiláctica fue de  $2,04 \pm 2,91$ . La media de la ABR en cualquier momento durante el esquema profiláctico fue de  $3,75 \pm 4,98$ .

En ambos grupos etarios (0-<6 años y 6-12 años), la ABR para las hemorragias espontáneas y las hemorragias articulares en las 48 horas siguientes al tratamiento profiláctico (mediana de la ABR [IQR Q1; Q3]) fue de 0 (0; 0). La mediana (IQR Q1; Q3) del número anualizado de hemorragias espontáneas durante el tratamiento profiláctico, independientemente del momento de la infusión, fue de 0 (0; 0). La mediana (IQR Q1; Q3) del número anualizado de hemorragias articulares durante el tratamiento profiláctico, independientemente del momento de la infusión, fue de 0 (0; 1,9) en el grupo etario de 0-<6 años y de 0 (0; 2,1) en el grupo etario de 6-12 años (véase la Tabla 14).

La mayoría (32/53) de las hemorragias que se produjeron en las 48 horas siguientes a una infusión profiláctica anterior estuvieron relacionadas con un traumatismo. Veintitrés (45,1 %) sujetos informaron no presentar ninguna hemorragia durante el período de profilaxis de seis meses.

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

	Ensayo 3			
	PTP 0-<6 años (N = 25)		PTP 6-12 años (N = 26)	
	Dentro de las 48 horas después del tratamiento profiláctico	Durante el tratamiento profiláctico <sup>b</sup>	Dentro de las 48 horas después del tratamiento profiláctico	Durante el tratamiento profiláctico <sup>b</sup>
Todas las hemorragias, mediana de la ABR (IQR <sup>a</sup> Q1; Q3)	1,9 (0,0; 4,0)	2,0 (0,0; 6,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,9 (0,0; 5,8)
Número de sujetos sin episodios hemorrágicos (%)	10 (40 %)		13 (50 %)	

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

<sup>b</sup>Con independencia del momento de la infusión

## 16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### Presentación

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

Concentración nominal (UI)	Diluyente (ml)	Número NDC del kit	Código de color
250	2,5	0026-3821-25	Azul
500	2,5	0026-3822-25	Verde
1000	2,5	0026-3824-25	Rojo
2000	5,0	0026-3826-50	Amarillo
3000	5,0	0026-3828-50	Gris

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

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

### Almacenamiento y manipulación

#### *Producto envasado para la venta*

- Almacene KOVALTRY a una temperatura de entre +2 °C y +8 °C (36 °F a 46 °F) hasta 30 meses a partir de la fecha de fabricación. No lo congele. Dentro de este intervalo, KOVALTRY puede almacenarse durante un único período de hasta 12 meses a temperaturas de hasta +25 °C o 77 °F.
- Anote en la caja del producto sin abrir la fecha de inicio del almacenamiento a temperatura ambiente. Una vez almacenado a temperatura ambiente, no vuelva a guardar el producto en el refrigerador. El producto expira después de almacenarse a temperatura ambiente durante 12 meses, o después de la fecha de caducidad en el vial del producto, lo que ocurra primero.
- No use KOVALTRY después de la fecha de caducidad indicada en el vial.
- Proteja KOVALTRY de la exposición extrema a la luz y mantenga el vial con el polvo liofilizado en la caja de cartón antes de utilizarlo.

#### *Producto después de la reconstitución*

- Administre KOVALTRY reconstituido lo antes posible. Si no es así, consérvelo a temperatura ambiente durante un máximo de 3 horas.
- No use la solución reconstituida de KOVALTRY si está turbia o tiene partículas.
- Utilice el equipo de administración proporcionado.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

- Recomiende al paciente leer la información sobre el producto para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente e instrucciones de uso).
- KOVALTRY puede provocar reacciones de hipersensibilidad (*véase Advertencias y precauciones [5.1]*). Advierta a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad (como opresión en el pecho o la garganta, mareos, hipotensión leve y náuseas durante la infusión) que pueden progresar a una anafilaxia. Recomiende a los pacientes interrumpir el uso del producto si se producen estos síntomas y solicitar un tratamiento de emergencia de inmediato con medidas de reanimación, como la administración de epinefrina y oxígeno.

- La formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento de un paciente con hemofilia A (véase *Advertencias y precauciones* [5.2]). Indique a los pacientes ponerse en contacto con su médico o centro de atención para un tratamiento y/o evaluación adicional si presentan una falta de respuesta clínica al tratamiento de reposición del factor VIII, ya que esto puede ser una manifestación de un inhibidor.

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

### **Información para el paciente**

#### **KOVALTRY**

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

Este prospecto recoge la información importante sobre KOVALTRY con adaptador de vial. Léalo con atención antes de usar este medicamento. Esta información no sustituye la consulta con su médico ni tampoco incluye toda la información importante sobre KOVALTRY. Si tiene alguna duda después de leer esta información, consulte con su médico.

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

#### **¿Qué es KOVALTRY?**

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

KOVALTRY se utiliza para tratar y controlar las hemorragias en adultos y niños con hemofilia A. Su médico podría administrarle KOVALTRY cuando usted se somete a una cirugía. KOVALTRY puede reducir el número de episodios hemorrágicos en adultos y niños con hemofilia A cuando se utiliza de forma regular (profilaxis).

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

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

No debe usar KOVALTRY si

- tiene alergia a los roedores (como los ratones y los hámsters).
- tiene alergia a alguno de los ingredientes de KOVALTRY.

#### **¿Qué debo informar a mi médico antes de usar KOVALTRY?**

- Informe a su médico sobre todas sus enfermedades.
- Informe a su médico y a su farmacéutico sobre todos los medicamentos que esté tomando, incluidos los prescritos y no prescritos, como los de venta libre, los suplementos o los remedios a base de hierbas.
- Informe a su médico si le han dicho que tiene una enfermedad del corazón o que corre el riesgo de padecerla.
- Informe a su médico si le han dicho que tiene inhibidores del factor VIII (porque en ese caso puede que KOVALTRY no le surta efecto).

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

Los efectos secundarios frecuentes de KOVALTRY son dolor de cabeza, fiebre y sarpullido con picazón, además de inhibidores en pacientes que no hayan recibido un tratamiento previo o que hayan recibido un tratamiento mínimo con productos de factor VIII.

Su cuerpo podría producir anticuerpos, llamados “inhibidores” contra KOVALTRY, que impedirían que KOVALTRY actúe correctamente. Si no se logra controlar adecuadamente su hemorragia, puede que sea por la aparición de inhibidores del factor VIII. Consulte con su médico para asegurarse de que se le haga un seguimiento riguroso con análisis de sangre para detectar la aparición de inhibidores del factor VIII.

KOVALTRY puede provocar reacciones alérgicas. Comuníquese con su médico de inmediato e interrumpa el tratamiento si siente opresión en el pecho o la garganta, mareos, disminución de la presión arterial o náuseas.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios que pueden surgir con KOVALTRY. Puede pedir a su médico información destinada a los profesionales de la salud.

Informe a su médico sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

### ¿Cuáles son las presentaciones de KOVALTRY?

KOVALTRY con 2,5 ml o 5 ml de agua estéril para inyectables viene en cinco presentaciones etiquetadas como unidades internacionales (UI): 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI y 3000 UI. Las cinco presentaciones están codificadas por colores de la siguiente manera:

Azul	250 UI con 2,5 ml de agua estéril para inyectables
Verde	500 UI con 2,5 ml de agua estéril para inyectables
Rojo	1000 UI con 2,5 ml de agua estéril para inyectables
Amarillo	2000 UI con 5 ml de agua estéril para inyectables
Gris	3000 UI con 5 ml de agua estéril para inyectables

### ¿Cómo debo almacenar KOVALTRY?

No congele KOVALTRY.

Almacene KOVALTRY a una temperatura de entre +2 °C y +8 °C (36 °F a 46 °F) hasta 30 meses a partir de la fecha de fabricación. Dentro de este intervalo, KOVALTRY puede almacenarse durante un único período de hasta 12 meses a temperaturas de hasta +25 °C o 77 °F.

Anote en la caja del producto sin abrir la fecha de inicio del almacenamiento a temperatura ambiente. Una vez almacenado a temperatura ambiente, no vuelva a guardar el producto en el refrigerador. El producto expira después de almacenarse a temperatura ambiente durante 12 meses, o después de la fecha de caducidad en el vial del producto, lo que ocurra primero. Guarde los viales en su caja original y protéjalos de la exposición extrema a la luz.

Administre KOVALTRY reconstituido lo antes posible. Si no es así, consérvelo a temperatura ambiente durante un máximo de 3 horas.

Deseche lo que quede de KOVALTRY después de la fecha de caducidad.

No use KOVALTRY reconstituido si no se ve transparente.

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

En los niños pequeños, puede resultar difícil encontrar las venas para administrar la inyección. Cuando se requiere la administración frecuente de inyecciones, puede que su médico proponga colocar un dispositivo quirúrgico debajo de la piel para facilitar el acceso al torrente sanguíneo. Estos dispositivos pueden dar lugar a infecciones.

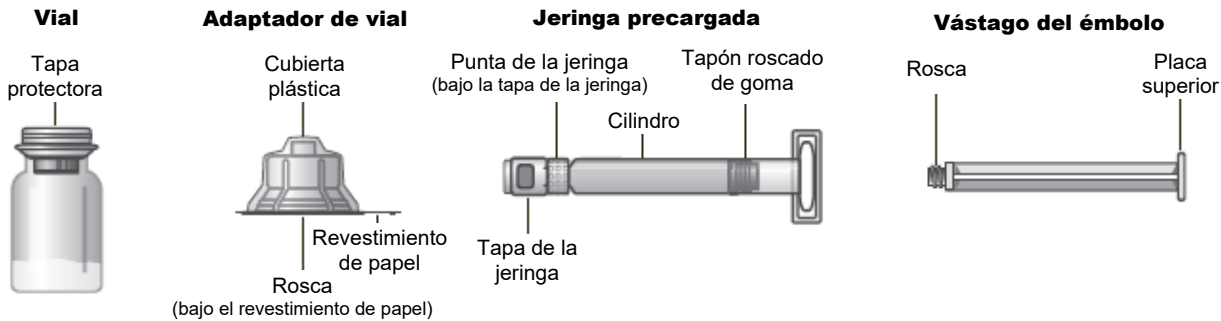
A veces, los medicamentos se prescriben para fines distintos de los mencionados aquí. No use KOVALTRY como tratamiento de una enfermedad para la que no se ha prescrito. No comparta KOVALTRY con otras personas, aunque tengan los mismos síntomas suyos.

Este prospecto recoge la información más importante sobre KOVALTRY. Si desea más información, hable con su médico. Puede pedirle a su médico o farmacéutico información sobre KOVALTRY destinada a profesionales de la salud.

## Instrucciones de uso

### KOVALTRY

#### Factor antihemofílico (recombinante)



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

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

Llame a su médico de inmediato si la hemorragia no se detiene después de usar KOVALTRY.

Su médico le prescribirá la dosis que debe tomar.

Es posible que su médico tenga que hacerle análisis de sangre de vez en cuando.

Consulte a su médico antes de viajar. Debe planear llevar consigo suficiente KOVALTRY para su tratamiento durante ese tiempo.

Consulte las instrucciones detalladas que aparecen a continuación para reconstituir KOVALTRY con el adaptador de vial. Siga el folleto con instrucciones específicas de infusión incluido en el equipo de infusión proporcionado.

Manipule KOVALTRY con cuidado. Deseche todos los materiales, incluido el sobrante del producto KOVALTRY reconstituido, en un recipiente apropiado.

#### Reconstitución



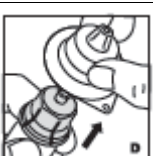

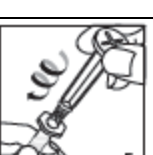
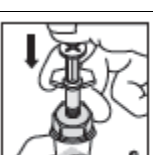
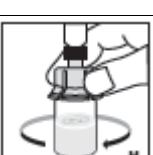
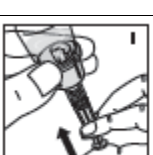
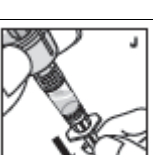
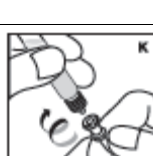
Trabaje siempre sobre una superficie limpia y lávese las manos antes de realizar el siguiente procedimiento. Utilice únicamente los componentes para la reconstitución y administración que se proporcionan con cada envase de KOVALTRY. No utilice ese componente si el envase está abierto o dañado. Si no puede utilizar esos componentes, póngase en contacto con su médico.

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

1. Entibie la jeringa con diluyente sin abrir y el vial de concentrado a una temperatura que no supere los 37 °C o 99 °F.

2. Retire la tapa protectora del vial (A). Limpie asépticamente el tapón de goma con un hisopo con alcohol estéril, teniendo cuidado de no manipular el tapón de goma.



<p>3. Coloque el vial del producto sobre una superficie firme y antideslizante. Despegue el revestimiento de papel de la cubierta plástica del adaptador del vial. <u>No retire el adaptador de la cubierta plástica.</u> Sujete la cubierta del adaptador, colóquela sobre el vial del producto y presione con fuerza hacia abajo (B). El adaptador se encajará en la tapa del vial. <u>No retire la cubierta del adaptador en este paso.</u></p>	
<p>4. Sujetando la jeringa por el cilindro, retire la tapa en la punta (C). <u>No toque la punta de la jeringa con la mano ni con ninguna superficie.</u> Deje la jeringa a un lado para su uso posterior.</p>	
<p>5. Ahora retire la cubierta plástica del adaptador y deséchela (D).</p>	
<p>6. Enrosque la jeringa precargada en el adaptador del vial girándola en el sentido de las agujas del reloj (E).</p>	
<p>7. Retire el vástago del émbolo de plástico transparente de la caja. Sujete el vástago del émbolo por la placa superior. <u>Evite tocar los lados y las roscas del vástago del émbolo.</u> Enrosque el vástago del émbolo girándolo en el sentido de las agujas del reloj en el tapón roscado de goma de la jeringa precargada (F).</p>	
<p>8. Inyecte el diluyente presionando <u>lentamente</u> el vástago del émbolo (G).</p>	
<p>9. Agite suavemente el vial hasta que se disuelva todo el polvo en la totalidad del vial (H). <u>No sacuda el vial.</u> Asegúrese de que todo el polvo se encuentre completamente disuelto. <u>No use la solución si contiene partículas visibles o está turbia.</u></p>	
<p>10. Presione el émbolo para volver a introducir todo el aire en el vial. A continuación, mientras mantiene oprimido el émbolo, gire al revés el vial con la jeringa (invertido) de modo que el vial quede ahora encima de la jeringa (I).</p>	
<p>11. Extraiga toda la solución en la jeringa tirando del vástago del émbolo hacia atrás lenta y suavemente (J). Incline el vial hacia un lado y hacia atrás para asegurarse de que toda la solución haya pasado por la abertura grande del tapón de goma y haya entrado en la jeringa. Extraiga todo el aire posible antes de retirar la jeringa del vial, introduciendo lenta y cuidadosamente el aire en el vial.</p>	
<p>12. Desenrosque del adaptador del vial la jeringa con el vástago del émbolo, girándola en sentido contrario a las agujas del reloj. Conecte la jeringa al equipo de administración suministrado e inyecte el contenido por vía intravenosa (K). NOTA: siga las instrucciones del equipo de infusión proporcionado.</p>	

## Mezclas

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

## Velocidad de administración

Por lo general, se puede administrar por infusión la dosis completa de KOVALTRY en un lapso de entre 1 y 15 minutos. Su médico determinará la velocidad de administración más adecuada para usted.

## **Recursos de Bayer a disposición del paciente:**

Para la notificación de reacciones adversas, comuníquese con Bayer Medical Communications al 1-888-84-BAYER (1-888-842-2937)

Para recibir más información sobre el producto, comuníquese con el servicio de Atención al Cliente de KOVALTRY al 1-888-606-3780

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

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

Bayer HealthCare LLC  
Whippany, NJ 07981 EE. UU.

Licencia de EE. UU. n.º 8

Esta información para el paciente y las instrucciones de uso cuentan con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Revisado: 01/2021