

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kovaltry 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
Kovaltry 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
Kovaltry 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
Kovaltry 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
Kovaltry 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Kovaltry 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Kovaltry obsahuje přibližně 250 IU (100 IU/1 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci.

### Kovaltry 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Kovaltry obsahuje přibližně 500 IU (200 IU/1 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci.

### Kovaltry 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Kovaltry obsahuje přibližně 1000 IU (400 IU/1 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci.

### Kovaltry 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Kovaltry obsahuje přibližně 2000 IU (400 IU/1 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci.

### Kovaltry 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Kovaltry obsahuje přibližně 3000 IU (600 IU/1 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci.

Síla (IU) se určuje chromogenní zkouškou podle Evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku Kovaltry je přibližně 4 000 IU/mg bílkoviny.

Octocogum alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII (rDNA) plné délky) je purifikovaný protein, který má 2 332 aminokyselin. Je produkován technologií rekombinace DNA v buněčné linii ledvinných buněk mláďat křečka (BHK), do kterých byl zaveden gen pro lidský faktor VIII. Přípravek Kovaltry se připravuje bez přidání proteinu lidského nebo zvířecího původu během buněčné kultivace, purifikace nebo finální formulace.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek: pevný, bílý až nažloutlý.

Rozpouštědlo: voda pro injekci, čirý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII). Přípravek Kovaltry může být používán u všech věkových skupin.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí probíhat pod dozorem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

#### Sledování léčby

V průběhu léčby se doporučuje stanovit příslušné hladiny faktoru VIII, aby se určila velikost podávané dávky a četnost podávání opakovaných infuzí. Odpověď jednotlivých pacientů na faktor VIII se může lišit a pacienti tak mohou vykazovat různé poločasy a doby zotavení. Dávka založená na tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou. Zejména v případě velkých chirurgických zákroků je nezbytné přesné sledování substituční léčby pomocí koagulační analýzy (plazmatické aktivity faktoru VIII).

#### Dávkování

Dávka a délka substituční léčby závisí na závažnosti deficitu faktoru VIII, na lokalizaci a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek podaného faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou odvozeny od současné normy WHO pro přípravky s faktorem VIII. Plazmatická aktivita faktoru VIII je vyjádřena buď jako procento (vztažené k normální lidské plazmě), nebo v mezinárodních jednotkách (odvozených z mezinárodní normy pro faktor VIII v plazmě).

Aktivita jedné mezinárodní jednotky (IU) faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII obsaženému v jednom ml normální lidské plazmy.

#### *Léčba podle potřeby (on demand)*

Výpočet požadované dávky faktoru VIII vychází z empirické zkušenosti, že 1 mezinárodní jednotka (IU) faktoru VIII na jeden kg tělesné hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktoru VIII o 1,5 % až 2,5 % normální aktivity.

Požadovaná dávka se určí pomocí následujícího vzorce:

Požadované jednotky = tělesná hmotnost (kg) x požadované zvýšení faktoru VIII (% nebo IU/dl) x reciproční hodnota pozorovaného uzdravení (tj. 0,5 pro uzdravení 2,0 %).

Podané množství a frekvence podávání musí být vždy zacíleny na klinickou účinnost požadovanou v individuálním případě.

V případě následujících krvácivých příhod nemá aktivita faktoru VIII v příslušném období klesnout pod danou hladinu (v % normální hladiny). Následující tabulka může být použita jako návod pro dávkování během krvácivých epizod a během operace:

**Tabulka 1: Návod pro dávkování během krvácivých epizod a chirurgické operace**

Stupeň krvácení / Typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktoru VIII (%) (IU/dl)	Četnost podání dávky (hodiny)/ Délka terapie (dny)
<u>Krvácení</u>  Časný hemartros, krvácení do svalu nebo krvácení v dutině ústní	20–40	Opakujte po 12 až 24 hodinách. Minimálně 1 den, dokud krvácení projevující se bolestí není zastaveno nebo dokud nebylo dosaženo zahojení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalu nebo tvorba hematomů	30–60	Infuzi opakujte po 12 až 24 hodinách po dobu 3–4 dnů nebo déle, dokud nevymizí bolest a akutní postižení.
Život ohrožující hemoragie	60–100	Infuzi opakujte po 8 až 24 hodinách, dokud není hrozba odvrácena.
<u>Chirurgické operace</u>  Menší operace včetně extrakce zubů	30–60	Každých 24 hodin, minimálně 1 den, dokud není dosaženo zahojení.
Větší operace	80–100 (před- a pooperační)	Infuzi opakujte po 8–24 hodinách, dokud není rána přiměřeně zahojena, poté terapie nejméně dalších 7 dnů, aby bylo udrženo 30% až 60% (IU/dl) aktivity faktoru VIII.

### *Profylaxe*

Při dlouhodobé profylaxi krvácení u pacientů se závažnou hemofilií A jsou dospívajícím ( $\geq 12$  let věku) a dospělým pacientům obvykle podávány dávky 20 až 40 IU přípravku Kovaltry na kg tělesné hmotnosti dvakrát až třikrát týdně.

V některých případech, zejména u mladších pacientů, může být nutné podávání přípravku v kratších intervalech nebo ve vyšších dávkách.

### *Pediatrická populace*

Studie bezpečnosti a účinnosti byla provedena u dětí ve věku 0 - 12 let (viz bod 5.1).

Doporučené profylaktické dávky jsou 20-50 IU/kg dvakrát týdně, třikrát týdně nebo každé dva dny podle individuálních požadavků. U pediatrických pacientů ve věku nad 12 let jsou doporučení pro dávkování stejná jako u dospělých.

### Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Kovaltry se aplikuje intravenózně po dobu 2 až 5 minut v závislosti na celkovém objemu. Rychlost aplikace má být určována podle komfortu pacienta (maximální rychlost infuze: 2 ml/min). Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6 a v příbalové informaci.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Známé alergické reakce na myší nebo křeččí proteiny.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### Hypersenzitivita

Při léčbě přípravkem Kovaltry může dojít ke vzniku hypersenzitivních reakcí alergického typu. Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacienty je třeba poučit, aby okamžitě přerušili používání tohoto léčivého přípravku a kontaktovali svého lékaře.

Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí, které zahrnují kopřivku, generalizovanou kopřivku, svíravé pocity na hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi.

V případech šoku musí být provedena standardní léčba šoku.

### Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů koreluje se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 50 dnů expozice, ale trvá po celý život, i když je riziko méně časté.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů (viz bod 4.2).

Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení zvládnuto vhodnou dávkou, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

### Kardiovaskulární příhody

U pacientů s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční léčba faktorem VIII zvýšit kardiovaskulární riziko.

### Komplikace související s katetrem

Jestliže je třeba použít centrální žilní vstup (*central venous access devices*, CVAD), musí se zvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s CVAD, včetně lokální infekce, bakteriémie a trombózy v místě vstupu katetru.

Důrazně se doporučuje, aby se při každém podání přípravku Kovaltry pacientovi zaznamenal název a číslo šarže přípravku, aby byla zachována souvislost mezi pacientem a číslem šarže přípravku.

### Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí pro dospělé i děti.

## Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravků obsahujících lidský koagulační faktor VIII (rDNA) s jinými léčivými přípravky.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Reprodukční studie na zvířatech nebyly s faktorem VIII provedeny. Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou k dispozici žádné zkušenosti s používáním faktoru VIII během těhotenství. Proto má být faktor VIII během těhotenství používán pouze, je-li to jasně indikováno.

#### Kojení

Není známo, zda se přípravek Kovaltry vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování u zvířat nebylo hodnoceno. Proto má být faktor VIII během kojení používán pouze, je-li to jasně indikováno.

#### Fertilita

U přípravku Kovaltry nebyly provedeny žádné studie na zvířatech hodnotící fertilitu a jeho účinky na fertilitu u člověka nebyly stanoveny v kontrolovaných klinických studiích. Protože přípravek Kovaltry je substituční protein endogenního faktoru VIII, nejsou očekávány žádné nežádoucí účinky na fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Pokud pacienti zaznamenají závrať nebo jiné příznaky ovlivňující jejich schopnost soustředit se a reagovat, doporučuje se, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud tyto reakce neustoupí.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Byly pozorovány hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě infuze, zimnici, zrudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, vyrážku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, svíravý pocit na hrudi, brnění, zvracení, sípání) a v některých případech mohou vyústit v závažnou anafylaxi (včetně šoku).

V souvislosti s hypersenzitivními reakcemi se mohou vyvinout protilátky proti myššímu a křeččímu proteinu.

U pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII (FVIII), včetně přípravku Kovaltry, může dojít k rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů). Pokud se takové inhibitory objeví, může se tento stav projevit jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka uvedená níže je uspořádána podle tříd orgánových systémů dle MedDRA. Frekvence byly vyhodnoceny podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 2: Frekvence nežádoucích účinků v klinických studiích**

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Lymfadenopatie	méně časté
	Inhibitor faktoru VIII	velmi časté (PUP)* méně časté (PTP)*
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Hypersenzitivita	méně časté
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Insomnie	časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy,	časté
	Závrať	časté
	Dysgeuzie	méně časté
<b>Srdeční poruchy</b>	Palpitace,	méně časté
	Sinusová tachykardie	méně časté
<b>Cévní poruchy</b>	Zrudnutí	méně časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Bolest břicha,	časté
	Abdominální diskomfort	časté
	Dyspepsie	časté
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Pruritus	časté
	Vyrážka***	časté
	Kopřivka	časté
	Alergická dermatitida	méně časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Pyrexie	časté
	Reakce v místě podání injekce**	časté
	Hrudní diskomfort	méně časté

\*Četnost vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti

\*\* zahrnuje extravazaci v místě podání injekce, hematoma, bolest v místě podání injekce, pruritus, otok

\*\*\* vyrážka, erytematózní vyrážka, pruritická vyrážka, vezikulární vyrážka

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Sdruženou bezpečnostní populaci tvořilo celkem 236 pacientů (193 PTPs, 43 PUPs/MTPs) ve třech studiích fáze III u dříve léčených pacientů (PTPs), dříve neléčených pacientů (PUPs) a minimálně léčených pacientů (MTPs); LEOPOLD I, LEOPOLD II, LEOPOLD Kids. Pro sdruženou bezpečnostní populaci byl medián doby klinické studie 558 dnů (rozmezí 14 až 2 436 dnů) s mediánem 183 dnů expozice (ED) (rozsah 1 až 1 230 ED).

- Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u sdružené populace byly horečka, bolest hlavy a vyrážka.
- Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u PTPs souvisely s možnými hypersenzitivními reakcemi včetně bolesti hlavy, horečky, svědění, vyrážky a břišního diskomfortu.
- Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u PUPs/MTPs byl inhibitor FVIII.

#### *Imunogenita*

Imunogenita přípravku Kovaltry byla hodnocena u PTPs a PUPs/MTPs.

Během klinických studií s přípravkem Kovaltry u přibližně 200 pediatrických a dospělých pacientů s diagnostikovanou těžkou hemofilií A (FVIII: C < 1 %) s předchozí expozicí koncentrátům faktoru VIII  $\geq$  50 ED se vyskytl jeden případ přechodného nízkého titru inhibitoru (vrcholový titr 1,0 BU/ml) u 13letého PTP po 549 ED. Recovery faktoru VIII byla normální (2,7 IU/dl na IU/kg).

#### *Pediatrická populace*

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné věkově specifické rozdíly v ADR s výjimkou výskytu inhibitoru FVIII u PUPs/MTPs.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

### **4.9 Předávkování**

Nebyly hlášeny žádné příznaky předávkování humánním rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hemostatika: krevní koagulační faktor VIII, ATC kód: B02BD02.

#### Mechanismus účinku

Faktor VIII/von Willebrandův faktor (vWF) se skládá ze dvou molekul (faktor VIII a vWF) s různými fyziologickými funkcemi. Při aplikaci pacientovi s hemofilií se faktor VIII váže na vWF v oběhu pacienta. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX, urychlující konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin pak přeměňuje fibrinogen na fibrin a může dojít k vytvoření sraženiny. Hemofilie A je pohlavně vázaná dědičná porucha srážlivosti krve způsobená sníženou hladinou faktoru VIII:C, následkem čehož dochází k profuznímu krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, buď spontánnímu, nebo jako následek úrazu při nehodě nebo chirurgickém zákroku. Substituční léčbou se hladiny faktoru VIII v plazmě zvýší, čímž je umožněna přechodná úprava nedostatku faktoru VIII a úprava sklonů ke krvácení.

Je třeba poznamenat, že roční výskyt krvácení (annualised bleeding rate, ABR) není porovnatelný mezi různými koncentráty faktorů a mezi různými klinickými studiemi.

Přípravek Kovaltry neobsahuje von Willebrandův faktor.



## Farmakodynamické účinky

Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) je prodloužený u osob s hemofilií. Stanovení aPTT je konvenční testovací metoda *in vitro* pro biologickou aktivitu faktoru VIII. Léčba pomocí rFVIII normalizuje aPTT podobně těm dosaženým s faktorem VIII získaným z lidské plazmy.

## Klinická účinnost a bezpečnost

### *Kontrola a prevence krvácení*

Byly provedeny dvě multicentrické, otevřené, zkrřížené, nekontrolované, randomizované studie u dříve léčených dospělých/dospívajících s těžkou hemofilií A (< 1 %) a jedna multicentrická, otevřená, nekontrolovaná studie u PTPs ve věku < 12 let (část A) a PUPs/MTPs ve věku < 6 let (část B) s těžkou hemofilií A.

Ve výzkumném klinickém programu bylo exponováno celkem 247 pacientů (204 PTPs a 43 PUPs/MTPs), 153 pacientů bylo ve věku  $\geq$  12 let a 94 pacientů bylo ve věku < 12 let. Dvě stě osm (208) pacientů (174 PTPs, 34 PUPs/MTPs) bylo léčeno pod dobu minimálně 360 dní a 98 z těchto pacientů (78 PTPs, 20 PUPs/MTPs) po dobu nejméně 720 dní.

### *Pediatriká populace <12 let*

**Část A:** Do pediatriké studie bylo zařazeno 51 dříve léčených pacientů s těžkou hemofilií A, 26 subjektů ve věkové skupině 6-12 let a 25 subjektů ve věkové skupině <6 let, které nashromáždily střední počet 73 ED (rozmezí: 37 až 103 ED). Subjekty byly léčeny dvěma nebo třemi injekcemi týdně nebo maximálně obden v dávce 25 až 50 IU / kg. Spotřeba pro profylaxi a léčbu krvácení, roční výskyt krvácení a míra úspěšnosti při léčbě krvácení jsou uvedeny v tabulce 3.

**Část B:** Celkem bylo zařazeno 43 PUPs/MTPs a nashromážděný medián byl 46 ED (rozmezí 1 až 55 ED). Medián dávky pro léčbu krvácení u všech PUPs/MTPs byl stanoven na 40,5 IU/kg a 78,1 % krvácení bylo úspěšně léčeno  $\leq$  2 infuzemi. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u PUPs/MTPs byl inhibitor faktoru VIII (viz bod 4.8). Inhibitory FVIII byly detekovány u 23 ze 42 pacientů s mediánem (rozmezím) 9 (4 – 42) ED v době prvního pozitivního testu na inhibitor. Z toho 6 pacientů mělo nízký titr inhibitorů ( $\leq$  5,0 BU) a 17 pacientů mělo vysoký titr inhibitorů.

**Prodloužení:** Z 94 léčených subjektů vstoupilo 82 subjektů do prodloužené studie Leopold Kids, 79 pacientů bylo léčeno přípravkem Kovaltry a 67 pacientů dostávalo přípravek Kovaltry jako profylaktickou léčbu. Medián doby v prodloužené studii byl 3,1 roku (rozmezí 0,3 až 6,4 roku). medián celkové doby v celé studii (hlavní plus prodloužená studie) byl 3,8 roku (rozmezí 0,8 až 6,7 let). Během prodloužené studie dostávalo 67 z 82 pacientů přípravek Kovaltry jako profylaxi. Mezi 67 pacienty bylo celkem 472 krvácení léčeno přípravkem Kovaltry, což vyžadovalo podání 1-2 infuzí pro většinu krvácení (83,5 %) a odpověď na léčbu byla dobrá nebo vynikající u většiny (87,9 %) případů.

### *Indukce imunitní tolerance (ITI)*

Údaje o ITI byly shromážděny u pacientů s hemofilií A. 11 pacientů s vysokým titrem inhibitorů dostávalo ITI s různými léčebnými režimy třikrát týdně až dvakrát denně. 5 pacientů dokončilo ITI s negativním výsledkem na inhibitory na konci studie a 1 pacient měl nízký titr (1,2 BU/ml) v době přerušování.

**Tabulka 3: Spotřeba a celková míra úspěšnosti (pacienti léčeni pouze profylakticky)**

	Mladší děti (0 < 6 let)	Starší děti (6 < 12 let)	Dospívající a dospělí 12–65 let			Celkem
			Studie 1	Studie 2 Dávková ní 2x/týdně	Study 2 Dávková ní 3x/týdně	
Účastníci studie	25	26	62	28	31	172
Injekční dávka/profylaxe, IU/kg BW medián (min, max)	36 IU/kg (21; 58 IU/kg)	32 IU/kg (22; 50 IU/kg)	31 IU/kg (21; 43 IU/kg)	30 IU/kg (21; 34 IU/kg)	37 IU/kg (30; 42 IU/kg)	32 IU/kg (21; 58 IU/kg)
ABR – všechna krvácení (medián, Q1, Q3)	2,0 (0,0; 6,0)	0,9 (0,0; 5,8)	1,0 (0,0; 5,1)	4,0 (0,0; 8,0)	2,0 (0,0; 4,9)	2,0 (0,0; 6,1)
Dávka/injekce pro léčbu krvácení Medián (min; max)	39 IU/kg (21;72 IU/kg)	32 IU/kg (22; 50 IU/kg)	29 IU/kg (13; 54 IU/kg)	28 IU/kg (19; 39 IU/kg)	31 IU/kg (21; 49 IU/kg)	31 IU/kg (13; 72 IU/kg)
Míra úspěšnosti*	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR roční výskyt krvácení

Q1 první kvartil; Q3 třetí kvartil

BW: tělesná hmotnost

\*Míra úspěšnosti je definovaná jako % krvácení léčených úspěšně pomocí  $\leq 2$  infuzí

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický (PK) profil přípravku Kovaltry byl hodnocen u dříve léčených pacientů s těžkou hemofilií A po dávce 50 IU/kg u 21 pacientů ve věku  $\geq 18$  let, 5 pacientů ve věku  $\geq 12$  let a  $< 18$  let a u 19 pacientů ve věku  $< 12$  let.

Populační PK model byl vyvinut na základě všech dostupných měření faktoru VIII (z častých vzorků na PK vyšetření a všech obnovených vzorků) v průběhu 3 klinických studií, což umožnilo výpočet PK parametrů u pacientů v různých studiích. Tabulka 4 níže uvádí PK parametry na základě populačního PK modelu.

**Tabulka 4: PK parametry (geometrický průměr (%CV)) na základě chromogenního testu.\***

PK parametr	≥ 18 let n=109	12-< 18 let n=23	6-< 12 let n=27	0-< 6 let n=24
T <sub>1/2</sub> (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IU.h/dl)**	1 858 (38)	1 523 (27)	1 242 (35)	970 (25)
CL (dl/h/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V <sub>ss</sub> (dl/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

\* Na základě populačních PK odhadů

\*\*AUC vypočtená pro dávku 50 IU/kg

Opakovaná PK měření po 6 až 12 měsících profylaktické léčby přípravkem Kovaltry neukázaly žádné významné změny PK charakteristik po dlouhodobé léčbě.

V mezinárodní studii provedené ve 41 klinických laboratořích byla hodnocena účinnost přípravku Kovaltry v testech FVIII:C a porovnána s přípravkem obsahujícím rFVIII plné délky. Byly stanoveny konzistentní výsledky pro oba přípravky. FVIII:C u přípravku Kovaltry může být změřen v plazmě pomocí jednofázového koagulačního testu a rovněž pomocí chromogenního testu při použití běžných laboratorních metod.

Analýza všech uváděných *inkrementálních* uzdravení u dříve léčených pacientů ukázala medián zvýšení o > 2 % (> 2 IU/dl) na IU/kg tělesné hmotnosti pro přípravek Kovaltry. Tento výsledek je podobný hodnotám zaznamenaným pro faktor VIII získaný z lidské plazmy. Během 6-12měsíční léčebné fáze nedošlo k žádné významné změně.

**Tabulka 5: Výsledky inkrementálních uzdravení z fáze III**

Účastníci studie	n=115
Výsledky chromogenního testu Medián; (Q1; Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Výsledky jednofázového testu Medián; (Q1; Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, *in vitro* genotoxicity a krátkodobých studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie toxicity po opakovaném podávání delší než 5 dnů, studie reprodukční toxicity a karcinogenity nebyly provedeny. Takové studie nejsou považovány za významné v důsledku tvorby protilátek proti heterogennímu humánnímu proteinu u zvířat. Faktor VIII je také vnitřní protein a není známo, že vyvolává jakékoli reprodukční nebo karcinogenní účinky.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Prášek

Sacharosa

Histidin

Glycin (E 640)

Chlorid sodný

Dihydrát chloridu vápenatého (E 509)

Polysorbát 80 (E 433)

Ledová kyselina octová (k úpravě pH) (E 260)

#### Rozpouštědlo

Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

K rekonstituci a aplikaci mohou být použity pouze dodávané infuzní soupravy, protože může dojít k selhání léčby v důsledku adsorpce lidského rekombinantního koagulačního faktoru VIII na vnitřní povrchy některého infuzního zařízení.

## 6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím po rekonstituci byla prokázána po dobu 3 hodin při pokojové teplotě.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Po rekonstituci chraňte před chladem.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku a předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

V rámci své celkové doby použitelnosti v délce 30 měsíců může být přípravek, pokud je ponechán v krabičce, uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po omezenou dobu 12 měsíců. V takovém případě skončí doba použitelnosti na konci tohoto 12měsíčního období, nebo po uplynutí data použitelnosti uvedeného na injekční lahvičce, podle toho, co nastane dříve. Nová doba použitelnosti musí být uvedena na krabičce.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Každé jednotlivé balení přípravku Kovaltry obsahuje:

- jednu injekční lahvičku obsahující prášek (injekční lahvička typu 1 z čirého skla o objemu 10 ml se zátkou z šedé halogenobutylové pryžové směsi a hliníkovým těsněním)
- jednu předplněnou injekční stříkačku (3 ml nebo 5 ml) s 2,5 ml (pro 250 IU, 500 IU a 1000 IU) nebo 5 ml (pro 2000 IU a 3000 IU) rozpouštědla (lahvička cylindrického typu 1 z čirého skla se zátkou z šedé brombutylové pryžové směsi)
- píst pro injekční stříkačku
- adaptér injekční lahvičky
- jednu venepunkční sadu

Velikosti balení

- 1 jednotlivé balení.
- 1 multipack (vícečetné balení) s 30 jednotlivými baleními.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Podrobné pokyny pro přípravu a podání jsou obsaženy v příbalové informaci k přípravku Kovaltry.

Rekonstituovaný léčivý přípravek je čirý a bezbarvý roztok.

Prášek přípravku Kovaltry musí být rekonstituován pouze s dodaným rozpouštědlem (2,5 ml nebo 5 ml vody pro injekci) v předplněné injekční stříkačce a adaptéru injekční lahvičky. Pro infuzi musí být přípravek připravován v aseptických podmínkách. Pokud je kterákoli součást balení otevřená nebo poškozená, nepoužívejte ji.

Po rekonstituci je roztok čirý. Léčivé přípravky pro parenterální podání je nutno před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice nebo zda nezměnily barvu. Nepoužívejte přípravek Kovaltry, pokud jsou v roztoku viditelné částice nebo zákal.

Po rekonstituci je roztok natažen zpět do injekční stříkačky. Přípravek Kovaltry je nutno rekonstituovat a podat s použitím pomůcek (adaptér injekční lahvičky, předplněná injekční stříkačka, venepunkční sada), které jsou součástí každého balení.

Rekonstituovaný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace je dosaženo pomocí adaptéru injekční lahvičky.

Dodaná venepunkční sada nesmí být použita k odběru krve, protože obsahuje in-line filtr.

Pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Německo

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1076/002 – 1 x (Kovaltry 250 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (3 ml))  
EU/1/15/1076/012 - 1 x (Kovaltry 250 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/004 - 1 x (Kovaltry 500 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (3 ml))  
EU/1/15/1076/014 - 1 x (Kovaltry 500 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/006 - 1 x (Kovaltry 1000 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (3 ml))  
EU/1/15/1076/016 - 1 x (Kovaltry 1000 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/008 - 1 x (Kovaltry 2000 IU- rozpouštědlo (5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/010 - 1 x (Kovaltry 3000 IU- rozpouštědlo (5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/017 – 30 x (Kovaltry 250 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (3 ml))  
EU/1/15/1076/018 - 30 x (Kovaltry 250 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/019 - 30 x (Kovaltry 500 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (3 ml))  
EU/1/15/1076/020 - 30 x (Kovaltry 500 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/021 - 30 x (Kovaltry 1000 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (3 ml))  
EU/1/15/1076/022 - 30 x (Kovaltry 1000 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/023 - 30 x (Kovaltry 2000 IU- rozpouštědlo (5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/024 - 30 x (Kovaltry 3000 IU- rozpouštědlo (5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml))

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. února 2016

Datum posledního prodloužení registrace:

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

10.06.2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.