

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

### 1. NÁZOV LIEKU

Kovaltry 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Kovaltry 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Kovaltry 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Kovaltry 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
Kovaltry 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Kovaltry 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Jeden ml lieku Kovaltry 250 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 100 IU (250 IU/2,5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).

#### Kovaltry 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Jeden ml lieku Kovaltry 500 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 200 IU (500 IU/2,5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).

#### Kovaltry 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Jeden ml lieku Kovaltry 1000 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 400 IU (1000 IU/2,5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).

#### Kovaltry 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Jeden ml lieku Kovaltry 2000 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 400 IU (2000 IU/5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).

#### Kovaltry 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Jeden ml lieku Kovaltry 3000 IU obsahuje po rekonštitúcii s vodou na injekciu približne 600 IU (3000 IU/5 ml) rekombinantného ľudského koagulačného faktora VIII (INN: alfaoktokog).

Sila (IU) je stanovená podľa chromogénneho testu v súlade s Európskym liekopisom. Špecifická aktivita lieku Kovaltry je približne 4 000 IU/mg bielkoviny.

Alfaoktokog (rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA) s úplnou dĺžkou) je čistený proteín, ktorý obsahuje 2 332 aminokyselín. Vyrába sa rekombinantnou DNA technológiou v obličkových bunkách mláďat škrečkov (*Baby Hamster Kidney*, BHK), do ktorých bol zavedený gén ľudského faktora VIII. Kovaltry sa pripravuje bez pridania akéhokoľvek proteínu ľudského alebo zvieracieho pôvodu počas procesu bunkovej kultivácie, prečisťovania alebo finálnej formulácie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### **3. LIEKOVÁ FORMA**

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok: pevný, biely až slabo žltý.

Rozpúšťadlo: voda na injekciu, číry roztok.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikácie**

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Kovaltry sa môže používať vo všetkých vekových skupinách.

#### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba sa musí vykonávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofílie.

##### Monitorovanie liečby

Odporúča sa, aby sa počas liečby podávaná dávka a frekvencia opakovaných infúzií riadili podľa vhodného stanovenia hladín faktora VIII. Jednotliví pacienti môžu odpovedať na podanie faktora VIII rôzne a preukazovať rôzne hodnoty polčasu a zotavenia. U pacientov s podváhou alebo nadváhou môže dávka založená na telesnej hmotnosti vyžadovať úpravu.

Najmä v prípade veľkých chirurgických zákrokov je nevyhnutné presné monitorovanie substitučnej liečby pomocou vyšetrenia koagulácie (plazmatickej aktivity faktora VIII).

##### Dávkovanie

Dávka a trvanie substitučnej terapie závisia od závažnosti deficitu faktora VIII, miesta a rozsahu krvácania a klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek podaného faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktoré sú odvodené od súčasného štandardu WHO pre lieky s obsahom faktora VIII. Plazmatická aktivita faktora VIII sa vyjadruje buď v percentách (vzťahujúcich sa k normálnej ľudskej plazme) alebo v medzinárodných jednotkách (odvodených od medzinárodného štandardu pre faktor VIII v plazme).

Aktivita jednej medzinárodnej jednotky (IU) faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII nachádzajúcemu sa v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

##### *Liečba podľa potreby*

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII sa zakladá na empirickom zistení, že 1 medzinárodná jednotka (IU) faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvyšuje aktivitu plazmatického faktora VIII o 1,5 % až 2,5 % normálnej aktivity.

Požadovaná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

Požadované jednotky = telesná hmotnosť (kg) x požadované zvýšenie faktora VIII (% alebo IU/dl) x prevrátená hodnota pozorovaného zotavenia (t. j. 0,5 v prípade zotavenia o 2,0 %).

Množstvo, ktoré sa má podať, a frekvencia podávania majú byť vždy zacielené na klinickú účinnosť požadovanú v individuálnych prípadoch.

V prípade nasledujúcich hemoragických udalostí nesmie aktivita faktora VIII za príslušné obdobie klesnúť pod danú hladinu (v % normálnej hladiny). Nasledujúca tabuľka sa môže použiť ako návod na dávkovanie pri krvácajúcich epizódach a chirurgických zákrokoch:

**Tabuľka 1: Návod na dávkovanie pri krvácajúcich epizódach a chirurgických zákrokoch**

Stupeň hemorágie/ Typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktora VIII (%) (IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/ Dĺžka liečby (dni)
<u>Hemorágia</u>  Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalu alebo ústnej dutiny	20 - 40	Opakujte každých 12 až 24 hodín. Minimálne 1 deň, až kým sa krvácanie prejavované bolesťou nezastaví alebo sa nedosiahne zahojenie.
Rozsiahlejšia hemartróza, krvácanie do svalu alebo hematóm	30 - 60	Infúziu opakujte každých 12 – 24 hodín počas 3 - 4 dní alebo dlhšie, až kým bolesť a akútna slabosť nevymiznú.
Život ohrozujúce hemorágie	60 - 100	Infúziu opakujte každých 8 až 24 hodín, až kým ohrozenie nevymizne.
<u>Chirurgický zákrok</u>  Malý chirurgický zákrok vrátane extrakcie zubu	30 - 60	Každých 24 hodín, minimálne 1 deň, až kým sa nedosiahne zahojenie.
Veľký chirurgický zákrok	80 - 100 (pred a po operácii)	Infúziu opakujte každých 8 - 24 hodín, až kým sa rana primerane zahojí, následne liečba minimálne ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII od 30 % do 60 % (IU/dl).

#### *Profilaxia*

Pri dlhodobej profilaxii krvácania u pacientov so závažnou hemofiliou A sa majú podávať dospievajúcim (vo veku  $\geq 12$  rokov) a dospelým pacientom dávky 20 až 40 IU lieku Kovaltry na kg telesnej hmotnosti dva až trikrát týždenne.

V niektorých prípadoch, najmä u mladších pacientov, môžu byť potrebné kratšie dávkové intervaly alebo vyššie dávky.

### *Pediatrická populácia*

Štúdiá bezpečnosti a účinnosti sa vykonávala u detí vo veku od 0 do 12 rokov (pozri časť 5.1); v prípade detí vo veku do 1 roka sú k dispozícii iba obmedzené údaje.

Odporúčané profylaktické dávky sú 20 – 50 IU/kg dvakrát týždenne, trikrát týždenne alebo každý druhý deň podľa individuálnych požiadaviek. Pre pediatrických pacientov vo veku nad 12 rokov sa odporúčajú rovnaké dávky ako pre dospelých.

### Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Kovaltry sa má aplikovať intravenózne počas 2 až 5 minút v závislosti od celkového objemu. Rýchlosť podávania sa má určiť podľa komfortu pacienta (maximálna rýchlosť infúzie: 2 ml/min).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a písomnú informáciu pre používateľa.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Známe alergické reakcie na myšie alebo škrečie proteíny.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Precitlivosť

V súvislosti s používaním lieku Kovaltry sú možné reakcie z precitlivosti alergického typu. Ak sa vyskytnú symptómy precitlivosti, pacientom sa má odporučiť, aby okamžite ukončili používanie tohto lieku a obrátili sa na svojho lekára.

Pacienti majú byť informovaní o prvotných prejavoch reakcií z precitlivosti vrátane žihľavky, nevoľnosti, generalizovanej urtikárie, tlaku na hrudi, sipotu, hypotenzie a anafylaxie.

V prípade šoku sa musí okamžite začať štandardná protišoková liečba.

#### Inhibítory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofiliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu *Bethesda Units*) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko rozvoja inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibítory vzniknúť po prvých 50 dňoch expozície, ale pretrvávajú počas celého života, hoci riziko je menej časté.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade nízkeho titra inhibítorov, než v prípade vysokého titra inhibítorov.

Vo všeobecnosti sa u všetkých pacientov liečených liekmi s koagulačným faktorom VIII má pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovať, či nedochádza k vzniku inhibítorov (pozri časť 4.2).

Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie a s inhibítormi faktora VIII.

### Kardiovaskulárne príhody

U hemofilických pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo ochoreniami môže existovať rovnaké riziko rozvoja kardiovaskulárnych príhod ako u nehemofilických pacientov, pokiaľ bola zrážanlivosť normalizovaná liečbou pomocou faktora VIII. Zvýšenie hladín faktora VIII po aplikácii, a to najmä u pacientov s existujúcimi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, by mohlo spôsobiť u pacienta prinajmenšom rovnaké riziko upchatia ciev alebo infarktu myokardu, ako je tomu u nehemofilickej populácie. Preto sa majú u pacientov posudzovať kardiovaskulárne rizikové faktory.

### Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak sa vyžaduje zariadenie na centrálny venózný vstup (*central venous access devices, CVAD*), má sa zvážiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, bakteriémie a trombózy v mieste zavedenia katétra. Tieto komplikácie nesúviseli so samotným liekom.

### Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia platia pre dospelých aj deti.

### Obsah sodíka

#### *Pre silu 250/500/1 000 IU*

Tento liek obsahuje po rekonštitúcii 0,081 mmol sodíka v injekčnej liekovke s rekonštituovaným roztokom (čo zodpovedá 1,86 mg v injekčnej liekovke). Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate „neobsahuje sodík“.

#### *Pre silu 2 000/3 000 IU*

Tento liek obsahuje po rekonštitúcii 0,156 mmol sodíka v injekčnej liekovke s rekonštituovaným roztokom (čo zodpovedá 3,59 mg v injekčnej liekovke). Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t. j. v podstate v podstate „neobsahuje sodík“.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neboli hlásené žiadne interakcie liekov obsahujúcich ľudský koagulačný faktor VIII (rDNA) s inými liekmi.

## 4.6 Fertilita, gravidita a dojčenie

### Gravidita

Reprodukčné štúdie na zvieratách sa s faktorom VIII neuskutočnili. Na základe zriedkavého výskytu hemofílie A u žien nie sú dostupné skúsenosti týkajúce sa používania faktora VIII počas gravidity.

Faktor VIII sa má preto používať počas gravidity, iba ak je to jasne indikované.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa Kovaltry vylučuje do ľudského mlieka. Vylučovanie u zvierat sa neskúmalo. Faktor VIII sa má preto používať počas dojčenia, iba ak je to jasne indikované.

### Fertilita

Nevykonalí sa žiadne štúdie účinkov lieku Kovaltry na fertilitu u zvierat a jeho účinok na fertilitu u ľudí nebol stanovený v kontrolovaných klinických skúšaní. Keďže Kovaltry je náhradný proteín endogénneho faktora VIII, neočakávajú sa žiadne nežiaduce účinky na fertilitu.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ak sa u pacientov objaví závrat alebo iné symptómy ovplyvňujúce ich schopnosť sústrediť sa a reagovať, odporúča sa, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým sa účinok nezmierni.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Pozorovali sa reakcie z precitlivenosti alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a štipanie v mieste podania infúzie, triašku, začervenanie, generalizovanú urtikáriu, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, tlak na hrudi, brnenie, vracanie, sipot) a môžu v niektorých prípadoch prejsť do závažnej anafylaxie (vrátane šoku). Môže dôjsť k tvorbe protilátok proti myšiemu a škrečiemu proteínu so súvisiacimi reakciami z precitlivenosti.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII (FVIII), vrátane Kovaltry, sa môžu vyvinúť neutralizujúce protilátky (inhibítory). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa môže prejaviť ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofílie.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka uvedená nižšie zodpovedá klasifikácii orgánových systémov MedDRA (trieda orgánových systémov a preferovaný pojem miery výskytu). Frekvencie výskytu boli vyhodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí s klesajúcou závažnosťou.

**Tabuľka 2: Frekvencia nežiaducich liekových reakcií v klinických skúšaníach**

Podľa databázy MedDRA Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfadenopatia	časté
	Inhibícia faktora VIII	veľmi časté: (PUP) * menej časté (PTP)*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácia, sínusová tachykardia	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha, brušná nevoľnosť, dyspepsia	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia, nepríjemné pocity v hrudi, reakcie v mieste podania injekcie**	časté
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita	menej časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, závrat	časté
	Dysgeúzia	menej časté
Psychické poruchy	Nespavosť	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus, vyrážka***, alergická dermatitída	časté
	Urtikária	menej časté
Poruchy ciev	Začervenanie	menej časté

\* Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi obsahujúcimi FVIII, do ktorých boli zahrnutí pacienti so závažnou hemofiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (*previously-treated patients*), PUP = predtým neliečení pacienti (*previously-untreated patients*)

\*\* zahŕňa extravazáciu a hematóm v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania infúzie, pruritus, opuch

\*\*\* vyrážka, erytematózna vyrážka, svrbivá vyrážka

#### *Pediatrická populácia*

V dokončených klinických štúdiách vykonávaných u 71 pediatrických predtým liečených pacientov sa pozorovala u detí podobná frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií ako u dospelých.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/ Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

### **4.9 Predávkovanie**

Nehlásili sa žiadne symptómy predávkovania rekombinantným ľudským koagulačným faktorom VIII.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiemoragiká: krvný koagulačný faktor VIII, ATC kód: B02BD02.

#### Mechanizmus účinku

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora (vWF) sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a vWF) s rôznymi fyziologickými funkciami. Po aplikácii pacientovi s hemofiliou sa faktor VIII viaže na vWF v krvnom obehú pacienta. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, ktorý urýchľuje konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X mení protrombín na trombín. Trombín potom mení fibrinogén na fibrín a môže dôjsť k vytvoreniu zrazeniny. Hemofília A je pohlavne viazané dedičné ochorenie zrážavosti krvi spôsobené zníženou hladinou faktora VIII:C, následkom čoho dochádza k profúznemu krvácaniu do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, buď spontánnemu alebo ako následok náhodného úrazu alebo chirurgického zákroku. Substitučnou liečbou sa hladiny faktora VIII v plazme zvýšia, čím sa umožní prechodná korekcia nedostatku faktora a korekcia tendencie ku krvácaniu.

Treba poznamenať, že priemerná ročná miera krvácania (ABR = *Annualized Bleed Rate*) nie je porovnateľná medzi rôznymi koncentrátmi faktorov a medzi rôznymi klinickými štúdiami.

Kovaltry neobsahuje von Willebrandov faktor.

#### Farmakodynamické účinky

Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) je u ľudí s hemofiliou predĺžený. Určovanie aPTT je konvenčná skúšobná metóda *in vitro* biologickej aktivity faktora VIII. Liečba pomocou rFVIII normalizuje aPTT podobne ako v prípade faktora VIII získaného z plazmy.



## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### *Liečba a prevencia krvácania*

Vykonal sa dve multicentrické, otvorené, skrížené, nekontrolované, randomizované štúdie u predtým liečených dospelých/dospievajúcich so závažnou hemofiliou A (< 1 %) a jedna multicentrická, otvorená, nekontrolovaná štúdia u predtým liečených detí vo veku < 12 rokov so závažnou hemofiliou A.

Do programu klinického skúšania bolo zahrnutých spolu 204 účastníkov – 153 účastníkov vo veku ≥ 12 rokov a 51 účastníkov vo veku < 12 rokov. 140 účastníkov sa liečilo po dobu najmenej 12 mesiacov a 55 z týchto účastníkov po medián doby 24 mesiacov.

**Tabuľka 3: Spotreba a celkové miery úspešnosti (pacienti liečení iba profylaktickou liečbou)**

	Mladšie deti (0 až < 6 rokov)	Staršie deti (6 až < 12 rokov)	Dospievajúci a dospelí 12 až 65 rokov			Spolu
			Štúdia 1	Štúdia 2 dávkované 2 x/týždeň	Štúdia 2 dávkované 3 x/týždeň	
<b>Počet pacientov</b>	25	26	62	28	31	172
<b>Dávka/profylaktická injekcia, IU/kg BW priemer (min., max.)</b>	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)
<b>ABR – všetky krvácania (priemer, Q1, Q3)</b>	2,0 (0,0; 6,0)	0,9 (0,0; 5,8)	1,0 (0,0; 5,1)	4,0 (0,0; 8,0)	2,0 (0,0; 4,9)	2,0 (0,0; 6,1)
<b>Dávka/injekcia na liečbu krvácania Priemer (min., max.)</b>	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)
<b>Miera úspešnosti*</b>	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR: priemerná ročná miera krvácania (*Annualised Bleed Rate*)

Q1: prvý kvartil, Q3: tretí kvartil

BW: telesná hmotnosť (*Body Weight*)

\*Miera úspešnosti je definovaná ako % úspešne vyliečených krvácaní pomocou ≤ 2 infúzií.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický (FK) profil Kovaltry sa vyhodnocoval u predtým liečených pacientov so závažnou hemofiliou A po podaní dávky 50 IU/kg, a to u 21 pacientov vo veku  $\geq 18$  rokov, 5 pacientov vo veku  $\geq 12$  rokov a  $< 18$  rokov a 19 pacientov vo veku  $< 12$  rokov.

Na základe všetkých dostupných meraní faktora VIII (z mnohopočetných FK vzoriek a všetkých vzoriek potvrdzujúcich zvýšenie aktivity) uskutočnených počas vykonávania 3 klinických štúdií bol vyvinutý populačný FK model umožňujúci výpočet farmakokinetických parametrov pre pacientov v rôznych štúdiách. V tabuľke 4 nižšie sú uvedené FK parametre na základe populačného farmakokinetického modelu.

**Tabuľka 4: FK parametre (geometrický priemer (%CV)) na základe chromogénneho testu.**

\*

FK parameter	$\geq 18$ rokov N = 109	12 až < 18 rokov N = 23	6 až < 12 rokov N = 27	0 až < 6 rokov N = 24
$T_{1/2}$ (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)
$V_{ss}$ (dl/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

\* Na základe odhadov populačných FK parametrov.

\*\*Parameter AUC je vypočítaný pri dávke 50 IU/kg.

Opakované FK merania po 6 až 12 mesiacoch profylaktickej liečby liekom Kovaltry nenaznačili žiadne relevantné zmeny FK charakteristík po dlhodobej liečbe.

V medzinárodnej štúdiu zahŕňajúcej 41 klinických laboratórií sa parametre lieku Kovaltry v testoch FVIII:C vyhodnocovali a porovnávali s iným liekom obsahujúcim rFVIII s úplnou dĺžkou, ktorý je už uvedený na trh. Pre oba lieky sa zistili konzistentné výsledky. FVIII:C lieku Kovaltry možno merať v plazme pomocou jedноступňového testu koagulácie aj pomocou chromogénneho testu použitím štandardných laboratórnych metód.

Analýza všetkých zaznamenaných zvýšení aktivity (*incremental recoveries*) u predtým liečených pacientov preukázala priemerný nárast u Kovaltry  $o > 2\%$  ( $> 2$  IU/dl) na IU/kg telesnej hmotnosti. Tento výsledok je podobný hodnotám zaznamenaným pre faktor VIII získaný z ľudskej plazmy. V priebehu 6- až 12-mesačného obdobia liečby sa nepozorovala žiadna relevantná zmena.

**Tabuľka 5: Výsledky zvýšení aktivity (*incremental recoveries*) vo fáze III**

Počet pacientov	N = 115
Výsledky chromogénneho 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 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, *in vitro* genotoxicity a toxicity po krátkodobom opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie toxicity po opakovanom podávaní trvajúce dlhšie než 5 dní, štúdie reprodukčnej toxicity

a štúdie karcinogenity sa neuskutočnili. Takéto štúdie sa nepovažujú za zmysluplné z dôvodu tvorby protilátok proti heterológnemu ľudskému proteínu u zvierat. Navyše faktor VIII je telu vlastný proteín a nie je o ňom známe, že by spôsobil nejaké reprodukčné alebo karcinogénne účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Prášok

sacharóza

histidín

glycín

chlorid sodný

dihydrát chloridu vápenatého

polysorbát 80

kyselina octová, ľadová (na úpravu pH)

#### Rozpúšťadlo

voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Na rekonštitúciu a aplikáciu injekcie sa môžu použiť len dodávané infúzne súpravy, pretože môže dôjsť ku zlyhaniu liečby v dôsledku adsorpcie ľudského rekombinantného koagulačného faktora VIII na vnútorný povrch niektorého infúzneho zariadenia.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

30 mesiacov

Chemická a fyzikálna stabilita po rekonštitúcii bola preukázaná počas 3 hodín pri izbovej teplote. Po rekonštitúcii sa má liek z mikrobiologického hľadiska ihneď použiť. Ak sa ihneď nepoužije, za dobu uchovávania lieku pripraveného na použitie a podmienky pred jeho použitím zodpovedá používateľ.

Po rekonštitúcii neuchovávajú v chladničke.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú v mrazničke.

Injekčnú liekovku a naplnenú injekčnú striekačku uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Liek uchovávaný počas jeho celkového 30-mesačného času použiteľnosti vo vonkajšom obale sa môže uchovávať pri teplote do 25 °C obmedzený čas 12 mesiacov. V tomto prípade skončí čas použiteľnosti lieku na konci tohto 12-mesačného obdobia alebo k dátumu expirácie uvedenému

na injekčnej liekovke s liekom, podľa toho, čo nastane skôr. Nový dátum expirácie sa musí uviesť na vonkajšiu škatuľku.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie, podanie alebo implantáciu**

Každé samostatné balenie Kovaltry obsahuje:

- jednu injekčnú liekovku s práškom (10 ml injekčná liekovka typu 1 z číreho skla so sivou zátkou z halogénbutylovej gumovej zmesi a s hliníkovým uzáverom)
- jednu naplnenú injekčnú striekačku s 2,5 ml (na 250 IU, 500 IU a 1000 IU) alebo 5 ml (na 2000 IU a 3000 IU) rozpúšťadla (valec injekčnej striekačky z číreho skla typu 1 so zátkou z brómbutylovej gumovej zmesi)
- piest na injekčnú striekačku
- adaptér na injekčnú liekovku
- jednu súpravu navenepunkciu

### Veľkosti balenia

- 1 samostatné balenie.
  - 1 multibalenie s 30 samostatnými baleniami.
- Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie sú obsiahnuté v písomnej informácii pre používateľa dodávanej s liekom Kovaltry.

Rekonštituovaný liek je číry a bezfarebný roztok.

Prášok Kovaltry sa má rekonštituovať len s dodaným rozpúšťadlom (2,5 ml alebo 5 ml vody na injekciu) v naplnenej injekčnej striekačke a adaptérom na injekčnú liekovku. Na infúziu sa musí liek pripraviť za aseptických podmienok. Ak je ktorákoľvek zložka balenia otvorená alebo poškodená, túto zložku nepoužívajte.

Po rekonštitúcii je roztok číry. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať, či nie sú prítomné častice a nedošlo k zmene farby. Nepoužívajte Kovaltry, ak sú v roztoku viditeľné častice alebo zákal.

Po rekonštitúcii sa roztok natiahne späť do injekčnej striekačky. Kovaltry sa má rekonštituovať a podávať so zložkami (adaptér na injekčnú liekovku, naplnená injekčná striekačka, venepunkčná sada) dodanými v každom balení.

Rekonštituovaný liek sa musí pred podaním prefiltrovať, aby sa odstránili potenciálne prítomné častice v roztoku. Filtrovanie sa dosahuje pomocou adaptéra na injekčnú liekovku. Venepunkčná sada dodaná s liekom sa nesmie používať na odoberanie krvi, pretože obsahuje in-line filter.

Len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Nemecko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/15/1076/002 – 1 x (Kovaltry 250 IU – rozpúšťadlo (2,5 ml); naplnená injekčná striekačka (3 ml))  
EU/1/15/1076/012 – 1 x (Kovaltry 250 IU – rozpúšťadlo (2,5 ml); naplnená injekčná striekačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/004 – 1 x (Kovaltry 500 IU – rozpúšťadlo (2,5 ml); naplnená injekčná striekačka (3 ml))  
EU/1/15/1076/014 – 1 x (Kovaltry 500 IU – rozpúšťadlo (2,5 ml); naplnená injekčná striekačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/006 – 1 x (Kovaltry 1000 IU – rozpúšťadlo (2,5 ml); naplnená injekčná striekačka (3 ml))  
EU/1/15/1076/016 – 1 x (Kovaltry 1000 IU – rozpúšťadlo (2,5 ml); naplnená injekčná striekačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/008 – 1 x (Kovaltry 2000 IU – rozpúšťadlo (5 ml); naplnená injekčná striekačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/010 – 1 x (Kovaltry 3000 IU – rozpúšťadlo (5 ml); naplnená injekčná striekačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/017 – 30 x (Kovaltry 250 IU – rozpúšťadlo (2.5 ml); naplnená injekčná striekačka (3 ml))  
EU/1/15/1076/018 – 30 x (Kovaltry 250 IU – rozpúšťadlo (2.5 ml); naplnená injekčná striekačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/019 – 30 x (Kovaltry 500 IU – rozpúšťadlo (2.5 ml); naplnená injekčná striekačka (3 ml))  
EU/1/15/1076/020 – 30 x (Kovaltry 500 IU – rozpúšťadlo (2.5 ml); naplnená injekčná striekačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/021 – 30 x (Kovaltry 1000 IU – rozpúšťadlo (2.5 ml); naplnená injekčná striekačka (3 ml))  
EU/1/15/1076/022 – 30 x (Kovaltry 1000 IU – rozpúšťadlo (2.5 ml); naplnená injekčná striekačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/023 – 30 x (Kovaltry 2000 IU – rozpúšťadlo (5 ml); naplnená injekčná striekačka (5 ml))  
EU/1/15/1076/024 – 30 x (Kovaltry 3000 IU – rozpúšťadlo (5 ml); naplnená injekčná striekačka (5 ml))

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. februára 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2020

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.