

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

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

Jedna injekční lahvička nominálně obsahuje 250/500/1000/2000/3000 IU lidského koagulačního faktoru VIII.

- Jeden ml přípravku Kovaltry 250 IU obsahuje přibližně 100 IU (250 IU / 2,5 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci ve vodě na injekci.
- Jeden ml přípravku Kovaltry 500 IU obsahuje přibližně 200 IU (500 IU / 2,5 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci ve vodě na injekci.
- Jeden ml přípravku Kovaltry 1000 IU obsahuje přibližně 400 IU (1000 IU / 2,5 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci ve vodě na injekci.
- Jeden ml přípravku Kovaltry 2000 IU obsahuje přibližně 400 IU (2000 IU / 5 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci ve vodě na injekci.
- Jeden ml přípravku Kovaltry 3000 IU obsahuje přibližně 600 IU (3000 IU / 5 ml) rekombinantního lidského koagulačního faktoru VIII (INN: octocogum alfa) po rekonstituci ve vodě na injekci.

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

Oktokog alfa (rekombinantní lidský koagulační faktor VIII (rDNA) plné délky) je purifikovaný protein, který má 2 332 aminokyselin. Je vyráběn rekombinantní DNA technologií v ledvinových buňkách křeččích mláďat (BHK), do kterých byl zaveden gen pro lidský faktor VIII. Přípravek Kovaltry se vyrábí bez přidání proteinu lidského nebo zvířecího původu do procesu buněčné kultivace, purifikace nebo finální formulace.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. (adaptér na injekční lahvičku)

Prášek: pevný, bílý až nažloutlý.
Rozpouštědlo: voda na injekci, čirý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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 koagulační analýzou (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

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 mají být vždy zacíleny na klinickou účinnost požadovanou v individuálním případě.

V případě následujících výskytů krvácení nemá aktivita faktoru VIII v příslušném období klesnout pod danou hladinu (v % normální hladiny). Následující tabulka může být použita jako návod pro dávkování během epizod krvácení 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 dutiny 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 nevyjmí bolest a akutní porucha funkce.
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 obvykle podávány dospívajícím (≥ 12 let věku) a dospělým pacientům dávky 20 až 40 IU přípravku Kovaltry na kg tělesné hmotnosti dva až třikrát týdně.

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

Pediatrická populace

Studie bezpečnosti a účinnosti byla provedena u dětí od 0–12 let (viz bod 5.1). U dětí do 1 roku jsou k dispozici omezené údaje.

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 má být aplikován 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 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

Dokumentace

Pro zlepšení dohledatelnosti biologických léčivých přípravků musí být jasně zaznamenán název a číslo šarže podaného přípravku.

Hypersenzitivita

Při léčbě přípravkem Kovaltry může dojít ke vzniku hypersenzitivních reakcí alergického typu. Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacientům má být doporučeno, aby okamžitě přerušili používání tohoto léčivého přípravku a kontaktovali svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných příznacích hypersenzitivních reakcí, které zahrnují kopřivku, nauzeu, generalizovanou kopřivku, svíravé pocity na hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi.

V případě 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 souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 20 dnů expozice. Vzácně mohou inhibitory vzniknout po prvních 50 dnech expozice, ale mohou vznikat 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 patřičnou dávkou zvládnuto, 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

Hemofilicí pacienti s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo s kardiovaskulárními chorobami mohou mít to samé riziko rozvoje kardiovaskulárních příhod jako nehemofilicí pacienti, jestliže byla srážlivost krve normalizována léčbou faktorem VIII. Zvýšení hladiny FVIII po jeho podání, zejména u těch pacientů s přítomnými kardiovaskulárními rizikovými faktory, může pacienta vystavit stejnému riziku uzávěru cév nebo infarktu myokardu jako u nehemofilické populace. Proto mají být pacienti vyšetřeni pro přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Komplikace související s katetrem

Jestliže je třeba použit centrální žilní vstup (*central venous access devices*, CVAD), musí se uvážit riziko vzniku komplikací souvisejících s CVAD, včetně lokální infekce, bakteriémie a trombózy v místě vstupu katetru. Tyto komplikace nesouvisely se samotným přípravkem.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření platí pro dospělé i děti.

Obsah sodíku

Pro síly 250/500/1000 IU:

Tento léčivý přípravek obsahuje po rekonstituci 0,081 mmol sodíku na injekční lahvičku rekonstituovaného roztoku (což odpovídá 1,86 mg na injekční lahvičku). Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

Pro síly 2000/3000 IU:

Tento léčivý přípravek obsahuje po rekonstituci 0,156 mmol sodíku na injekční lahvičku rekonstituovaného roztoku (což odpovídá 3,59 mg na injekční lahvičku). 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 myšimu a křeččímu proteinu.

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku Kovaltry. 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 standardních tříd orgánových systémů a stanoveného vyjádření frekvence výskytu (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 $< 1/100$).

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

Tabulka 2: Frekvence nežádoucích účinků v klinických studiích

Podle MedDRA Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfadenopatie	Časté
	Inhibice faktoru VIII	Velmi časté (PUPs)* Méně časté (PTP)*
Srdeční poruchy	Palpitace, sinusová tachykardie	Časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, abdominální diskomfort, dyspepsie	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie, hrudní diskomfort, reakce v místě podání injekce*	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Méně časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závrať	Časté
	Dysgeusie	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus, vyrážka**, alergická dermatitida	Časté
	Kopřivka	Méně časté

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

** patří sem extravazace v místě podání injekce, hematoma, bolest v místě podání injekce, pruritus, otok

*** vyrážka, erytematózní vyrážka, pruritická vyrážka

Pediatrická populace

V dokončených klinických studiích u 71 dříve léčených pediatrických pacientů bylo zjištěno, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí byly podobné jako u dospělých.

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 (ABR) není porovnatelný mezi různými koncentracemi 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 zkušební metoda *in vitro* pro biologickou aktivitu faktoru VIII. Léčba pomocí rFVIII normalizuje aPTT podobné 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 dříve léčených dětí ve věku < 12 let s těžkou hemofilií A.

Do výzkumného klinického programu bylo zařazeno celkem 204 pacientů, 153 pacientů bylo ve věku ≥ 12 let a 51 pacientů bylo ve věku < 12 let. 140 pacientů bylo léčeno pod dobu minimálně 12 měsíců a 55 z těchto pacientů po střední dobu 24 měsíců.

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

	Mladší děti (0 < 6 let)	Starší děti (6 < 12let)	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)
Četnost úspěšnosti*	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR anualizovaná četnost krvácení

Q1 první kvartil; Q3 třetí kvartil

BW: tělesná hmotnost

*Četnost úspěšnosti je definovaná jako % krvácení léčených úspěšně pomocí =< 2 infuzí

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

FK parametr	≥ 18 let N=109	12–< 18 let N=23	6–< 12 let N=27	0–< 6 let 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 základě populačních FK odhadů

**AUC vypočtená pro dávku 50 IU/kg

Opakovaná FK měření po 6 až 12 měsících profylaktické léčby přípravkem Kovaltry neukázaly žádné významné změny FK 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 váhy 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 bezpečnostních farmakologických *in vitro* genotoxických studií a krátkodobých studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie opakované toxicity 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. FVIII 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
Chlorid sodný
Chlorid vápenatý
Polysorbát 80

Rozpouštědlo

Voda na 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 zředění 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 uchováván ve vnějším obalu 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

Jedno 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 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

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 na 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 se v nich nenalézají částice nebo zda nezměnily barvu. Nepoužívejte přípravek Kovaltry, pokud jsou v roztoku viditelné částičky látky 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 dodány v jednotlivých balíčcích.

Rekonstituovaný přípravek je nutno před podáním přefiltrovat, aby byly z roztoku odstraněny případné přítomné částice. Filtrace je dosažena 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. REGISTRACNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1076/002 - Kovaltry 250 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (3 ml)
EU/1/15/1076/012 - Kovaltry 250 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml)
EU/1/15/1076/004 - Kovaltry 500 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (3 ml)
EU/1/15/1076/014 - Kovaltry 500 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml)
EU/1/15/1076/006 - Kovaltry 1000 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (3 ml)
EU/1/15/1076/016 - Kovaltry 1000 IU- rozpouštědlo (2,5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml)
EU/1/15/1076/008 - Kovaltry 2000 IU- rozpouštědlo (5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml)
EU/1/15/1076/010 - Kovaltry 3000 IU- rozpouštědlo (5 ml); předplněná injekční stříkačka (5 ml)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.2.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

30.1.2019

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