▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

# Kovaltry 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250/500/1000/2000/3000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII.

- ein ml Kovaltry 2000 I.E. enthält etwa 400 I.E. (2000 I.E./5 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke.

Zur Bestimmung der Stärke (I.E.) wird der chromogene Test gemäß Europäischem Arzneibuch verwendet. Die spezifische Aktivität von Kovaltry beträgt etwa 4000 I.E./mg Protein.

Octocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, in voller Länge [rDNS]) ist ein gereinigtes Protein aus 2332 Aminosäuren. Es wird mittels rekombinanter DNS-Technologie in einer Baby Hamster Nierenzelllinie (BHK) hergestellt, in die das Gen für den humanen Faktor VIII eingebracht wurde. Kovaltry wird ohne Zugabe von Proteinen menschlichen oder tierischen Ursprungs während des Zellkulturprozesses, der Aufreinigung oder endgültigen Formulierung hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Durchstechflasche mit Adapter)

Pulver: fest, weiß bis leicht gelblich.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, klare Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Therapie von Hämophilie vertraut ist.

***Dosierung***

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, basierend auf dem aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales menschliches Plasma) oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor VIII in Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem Milliliter normalen menschlichen Plasmas.

***Bedarfsbehandlung***

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII-Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 1,5% bis 2,5% - bezogen auf den Normalwert - anhebt.

Die erforderliche Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (% oder I.E./dl) x Kehrwert der beobachteten Recovery (d. h. 0,5 bei einer Recovery von 2,0%).

Die Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der erforderlichen klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Im Falle der folgenden Blutungsereignisse sollte die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Werte (in % der Norm) fallen. Die folgende Tabelle kann als Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

***Tabelle 1: Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen***

| ***Schwere der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs*** | ***Benötigter Faktor VIII-Plasmaspiegel (%) (I.E./dl)*** | ***Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/ Behandlungsdauer (Tage)*** |
|---|---|---|
| ***Blutungen***<br>Gelenkblutungen im Frühstadium, Muskelblutungen, Blutungen im Mundbereich | 20 - 40 | Infusion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen; mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung sistiert bzw. Wundheilung erreicht ist. |
| Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Hämatome | 30 - 60 | Infusion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und akute Behinderungen beseitigt sind. |

| | | |
|---|---|---|
| Lebensbedrohliche Blutungen | 60 - 100 | Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist. |
| ***Chirurgische Eingriffe***<br>Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen | 30 - 60 | Infusion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist. |
| Größere Eingriffe | 80 - 100<br>(prä- und postoperativ) | Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% bis 60% (I.E./dl) aufrechterhalten. |

***Prophylaxe***
Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A für Jugendliche (≥ 12 Jahre) und erwachsene Patienten sind 20 bis 40 I.E. Kovaltry pro kg Körpergewicht zwei- bis dreimal pro Woche.
In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.
***Zuvor unbehandelte Patienten***
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kovaltry bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht belegt. Begrenzte Daten liegen vor.
***Kinder und Jugendliche***
Eine Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit wurde mit Kindern im Alter von 0 bis 12 Jahren durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1); es liegen begrenzte Daten für Kinder unter 1 Jahr vor.
Die Dosierungsempfehlungen zur Prophylaxe sind 20-50 I.E./kg zweimal wöchentlich, dreimal wöchentlich oder jeden zweiten Tag gemäß den individuellen Anforderungen. Für Jugendliche ab 12 Jahren gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.
***Art der Anwendung***
Intravenöse Anwendung.
Kovaltry sollte über einen Zeitraum von 2 bis 5 Minuten, je nach Gesamtvolumen, intravenös injiziert werden. Die Verabreichungsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten (maximale Infusionsrate: 2 ml/Minute).
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 und Packungsbeilage.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Maus- oder Hamsterproteine.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

***Überempfindlichkeit***
Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Anwendung von Kovaltry auftreten. Wenn Überempfindlichkeitssymptome auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und ihren Arzt zu kontaktieren.
Die Patienten sollten über Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie Nesselsucht, Übelkeit, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.
Im Falle eines Schocks ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.
***Inhibitoren***
Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind in der Regel gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Tests quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, ist mit der Exposition gegenüber Faktor VIII und unter anderem auch mit genetischen Faktoren korreliert, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. Selten können sich Inhibitoren nach den ersten 100 Expositionstagen entwickeln.
Bei vorbehandelten Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen und Inhibitorbildung in der Vergangenheit wurden beim Wechsel von einem Faktor VIII-Produkt zu einem anderen in einigen Fällen erneut niedrigtitrige Inhibitoren beobachtet. Deshalb wird empfohlen, alle Patienten nach einem Produktwechsel sorgfältig bezüglich des Auftretens von Inhibitoren zu überwachen.
Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Faktor VIII-Produkten behandelt wurden, sorgfältig klinisch überwacht und mittels geeigneter Labortests auf die Entwicklung von Inhibitoren untersucht werden.
Falls die erwarteten Plasmaspiegel der Faktor VIII-Aktivität nicht erreicht werden oder sich Blutungen mit einer geeigneten Dosis nicht beherrschen lassen, sollte eine Untersuchung auf die Anwesenheit von Faktor VIII-Inhibitoren erfolgen. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln könnte eine Faktor VIII-Therapie unwirk-

sam sein, und es sollten andere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Diese Patienten sollten von Ärzten betreut werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Hämophilie und mit Faktor VIII-Inhibitoren haben.

***Kardiovaskuläre Ereignisse***

Bei Hämophilie-Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Erkrankungen kann das gleiche Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bestehen wie bei Patienten ohne Hämophilie, nachdem die Gerinnung durch eine Behandlung mit FVIII normalisiert wurde. Insbesondere bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren können nach Anwendung erhöhte FVIII-Spiegel mit dem gleichen Risiko für Gefäßverschlüsse oder Myokardinfarkte verbunden sein wie in der nicht- hämophilen Bevölkerung. Folglich sollten Patienten auf kardiovaskuläre Risiken untersucht werden.

***Katheter-assoziierte Komplikationen***

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte an das Risiko von ZVK-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und ZVK-assoziierten Thrombosen gedacht werden. Diese Komplikationen wurden nicht mit dem Produkt selbst in Zusammenhang gebracht.

***Dokumentation***

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Kovaltry an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels zu bewahren.

***Kinder und Jugendliche***

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und für Kinder.

***Natriumgehalt***

***Für die Stärken 250/500/1000 I.E.:***

Nach der Rekonstitution enthält dieses Arzneimittel 0,081 mmol Natrium pro Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung (entsprechend 1,86 mg pro Durchstechflasche). Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

***Für die Stärken 2000/3000 I.E.:***

Nach der Rekonstitution enthält dieses Arzneimittel 0,156 mmol Natrium pro Durchstechflasche mit rekonstituierter Lösung (entsprechend 3,59 mg pro Durchstechflasche). Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen von humanen Gerinnungsfaktor VIII (rDNS) Produkten mit anderen Arzneimitteln berichtet.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

***Schwangerschaft***

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Faktor VIII nicht durchgeführt.

Daher sollte Faktor VIII während der Schwangerschaft nur nach eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Kovaltry in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung in die Milch bei Tieren wurde nicht untersucht. Daher sollte Faktor VIII während der Stillzeit nur nach eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

***Fertilität***

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Fertilität mit Kovaltry durchgeführt und die Wirkung des Arzneimittels auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Da es sich bei Kovaltry um ein Ersatzprotein des endogenen Faktors VIII handelt, sind keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität zu erwarten.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Patienten Schwindel oder andere Symptome, die ihre Konzentration und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, wahrnehmen, wird empfohlen solange kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis die Reaktion vorüber ist.

## 4.8 Nebenwirkungen

***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Es wurden Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (die Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Flushing, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselsucht, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Brustenge, Kribbelgefühl, Erbrechen, pfeifende Atmung einschließen können) beobachtet, die in einigen Fällen zu einer schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) fortschreiten können.

Es kann zur Bildung von Antikörpern gegen Maus- und Hamsterproteine mit entsprechenden Überempfindlichkeitsreaktionen kommen.

Patienten mit Hämophilie A können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII entwickeln.

Falls solche Inhibitoren auftreten, wird sich die Situation in Form eines unzureichenden klinischen Ansprechens manifestieren. In diesen Fällen wird empfohlen mit einer auf Hämophilie spezialisierten Klinik Kontakt aufzunehmen.

***Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen***

Die unten aufgeführte Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred Term Level). Die Häufigkeiten wurden gemäß folgender Konvention bewertet: häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

***Tabelle 2: Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien***

| ***MedDRA Standard Systemorganklasse*** | ***Nebenwirkung*** | ***Häufigkeit*** |
|---|---|---|
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*** | Lymphadenopathie | häufig |
| ***Herzerkrankungen*** | Palpitationen, Sinustachykardie | häufig |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*** | Bauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Dyspepsie | häufig |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | Fieber, Brustbeschwerden, Reaktionen an der Injektionsstelle* | häufig |
| ***Erkrankungen des Immunsystems*** | Überempfindlichkeitsreaktionen | gelegentlich |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | Kopfschmerzen, Schwindel | häufig |
| | Dysgeusie | gelegentlich |
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | Insomnie | häufig |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | Pruritus, Ausschlag**, allergische Dermatitis | häufig |
| | Urtikaria | gelegentlich |
| ***Gefäßerkrankungen*** | Hitzegefühl | gelegentlich |

* einschließlich Extravasat an der Injektionsstelle, Hämatom, Schmerzen an der Infusionsstelle, Pruritus, Schwellung

** Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag mit Juckreiz

***Beschreibung einzelner Nebenwirkungen***

***Immunogenität***

Die Immunogenität von Kovaltry wurde bei vorbehandelten Patienten untersucht. In klinischen Studien mit Kovaltry bei ungefähr 200 pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1%) und vorheriger Exposition gegenüber Faktor VIII-Konzentraten ≥ 50 ED entwickelten sich in keinem Fall Inhibitoren.

***Kinder und Jugendliche***

In abgeschlossenen klinischen Studien mit 71 pädiatrischen vorbehandelten Patienten waren Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich denen bei Erwachsenen.

***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit rekombinantem humanen Blutgerinnungsfaktor VIII gemeldet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihaemorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII,
ATC- Code: B02BD02

***Wirkmechanismus***

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor (vWF)-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den vWF. Aktivierter Faktor VIII wirkt als Co-Faktor für den aktivierten Faktor IX, der die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X beschleunigt. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel kann gebildet werden. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung bedingt durch erniedrigte Faktor VIII:C- Plasmaspiegel und führt entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine vorrübergehende Korrektur des

Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung ermöglicht wird. Kovaltry enthält keinen von-Willebrand-Faktor.

***Pharmakodynamische Wirkungen***

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ist bei Personen mit Hämophilie verlängert. Die Bestimmung der aPTT ist ein gebräuchlicher in-vitro-Test für die biologische Faktor VIII-Aktivität. Behandlung mit rFVIII normalisiert die aPTT in ähnlicher Weise wie die mit aus Plasma isoliertem Faktor VIII.

***Klinische Wirksamkeit und Sicherheit***

***Behandlung und Vorbeugung von Blutungen***

Es wurden zwei offene, nicht kontrollierte, randomisierte, multizentrische Crossover-Studien mit vorbehandelten Erwachsenen/Jugendlichen mit schwerer Hämophilie A (< 1%) und eine offene, nicht kontrollierte, multizentrische Studie mit vorbehandelten Kindern unter 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A durchgeführt.

Es wurden insgesamt 204 Patienten in das klinische Studienprogramm eingeschlossen; davon 153 Patienten in einem Alter von ≥ 12 Jahren und 51 Patienten < 12 Jahre. 140 Patienten wurden mindestens 12 Monate behandelt, 55 dieser Patienten für eine Dauer von 24 Monaten (Median).

***Tabelle 3: Verbrauch und Gesamterfolgsraten (ausschließlich prophylaktisch behandelte Patienten)***

| | ***Jüngere Kinder (0 <6 Jahre)*** | ***Ältere Kinder (6 <12 Jahre)*** | ***Jugendliche und Erwachsene 12-65 Jahre*** | | | ***Gesamt*** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ***Studie 1*** | ***Studie 2 2 x wöchentliche Dosis*** | ***Studie 2 3 x wöchentliche Dosis*** | |
| ***Studienteilnehmer*** | 25 | 26 | 62 | 28 | 31 | 172 |
| ***Dosis/prophylaktische Injektion, I.E./kg KG Median (Min., Max.)*** | 36 I.E./kg (21; 58 I.E./kg) | 32 I.E./kg (22; 50 I.E./kg) | 31 I.E./kg (21; 43 I.E./kg) | 30 I.E./kg (21; 34 I.E./kg) | 37 I.E./kg (30; 42 I.E./kg) | 32 I.E./kg (21; 58 I.E./kg) |
| ***ABR – alle*** | 2,0 | 0,9 | 1,0 | 4,0 | 2,0 | 2,0 |
| ***Blutungen (Median, Q1,Q3)*** | (0,0; 6,0) | (0,0; 5,8) | (0,0; 5,1) | (0,0; 8,0) | (0,0; 4,9) | (0,0; 6,1) |
| ***Dosis/Injektion zur Behandlung einer Blutung Median (Min.; Max.)*** | 39 I.E./kg (21; 72 I.E./kg) | 32 I.E./kg (22; 50 I.E./kg) | 29 I.E./kg (13; 54 I.E./kg) | 28 I.E./kg (19; 39 I.E./kg) | 31 I.E./kg (21; 49 I.E./kg) | 31 I.E./kg (13; 72 I.E./kg) |
| ***Erfolgsrate**** | 92,4% | 86,7% | 86,3% | 95,0% | 97,7% | 91,4% |

ABR: annualisierte Blutungsrate

Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil KG: Körpergewicht

* Erfolgsrate war definiert als prozentualer Anteil der Blutungen, die mit =/< 2 Infusionen erfolgreich behandelt wurden

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das pharmakokinetische (PK) Profil von Kovaltry wurde nach der Gabe von 50 I.E./kg bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit schwerer Hämophilie A in 21 Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren, 5 Patienten ≥ 12 und < 18 Jahren und 19 Patienten < 12 Jahren untersucht.

Auf der Grundlage aller verfügbaren FVIII-Messungen (von engmaschigen PK Probenentnahmen und allen Recovery Proben) der drei Studien wurde ein Populations-PK Modell entwickelt, das die Berechnung der PK Parameter für die Patienten in den verschiedenen Studien ermöglichte. In der nachstehenden Tabelle 4 sind die PK Parameter auf der Basis des Populations-PK Modells dargestellt.

***Tabelle 4: PK Parameter (geometrischer Mittelwert [%CV]), bestimmt mithilfe eines chromogenen Tests****

| ***PK Parameter*** | ***≥ 18 Jahre n = 109*** | ***12 bis < 18 Jahre n = 23*** | ***6 bis < 12 Jahre n = 27*** | ***0 bis < 6 Jahre n = 24*** |
|---|---|---|---|---|
| $T_{1/2}$ (h) | 14,8 (34) | 13,3 (24) | 14,1 (31) | 13,3 (24) |
| AUC (I.E. h/dl) ** | 1858 (38) | 1523 (27) | 1242 (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) |

* Auf der Basis der populations-PK Schätzungen

** AUC berechnet für eine Dosis von 50 I.E./kg

Wiederholte PK Messungen nach 6 bis 12 Monaten prophylaktischer Behandlung mit Kovaltry ergaben keine Hinweise auf relevante Veränderungen der PK Merkmale bei langfristiger Behandlung.

In einer internationalen Studie mit 41 klinischen Laboren wurde das Verhalten von Kovaltry in FVIII:C-Tests untersucht und mit einem auf dem Markt befindlichen Volllängen rFVIII Produkt verglichen. Für beide Pro-

dukte ergaben sich konsistente Ergebnisse. Die FVIII:C-Spiegel von Kovaltry im Plasma können im Labor routinemäßig sowohl mit einem Einstufen-Gerinnungstest als auch mit einem chromogenen Test bestimmt werden.
Die Analyse aller aufgezeichneten inkrementellen Recoveries bei vorbehandelten Patienten zeigte für Kovaltry einen medianen Anstieg von > 2% (> 2 I.E./dl) pro I.E./kg Körpergewicht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den Werten für Faktor VIII, der aus menschlichem Plasma gewonnen wurde. Über den 6-12-monatigen Behandlungszeitraum traten keine relevanten Änderungen auf.

***Tabelle 5: Inkrementelle Recovery Raten in Phase-III-Studien***

| ***Studienteilnehmer*** | ***n = 115*** |
|---|---|
| Ergebnisse des chromogenen Tests Median; (Q1; Q3) (I.E./dl / I.E./kg) | 2,3 (1,8; 2,6) |
| Ergebnisse des Einstufentests Median; (Q1; Q3) (I.E./dl / I.E./kg) | 2,2 (1,8; 2,4) |

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, in vitro Genotoxizität und zur akuten Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen. Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe mit einer Dauer von mehr als 5 Tagen, Studien zur Reproduktionstoxizität und Studien zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt. Aufgrund der Bildung von Antikörpern gegen humane Fremdproteine bei Tieren wurden solche Studien als nicht sinnvoll erachtet. Zudem ist FVIII ein natürlich vorkommendes Protein und nicht dafür bekannt, reproduktive oder karzinogene Wirkungen zu haben.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

***Pulver***

Sucrose
Histidin
Glycin
Natriumchlorid
Calciumchlorid
Polysorbat 80

***Lösungsmittel***

Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Es sollten ausschließlich die mitgelieferten Infusions-Sets zur Rekonstitution und Injektion benutzt werden, da die Therapie als Folge einer Adsorption von rekombinantem humanem Gerinnungsfaktor VIII an inneren Oberflächen mancher Infusionssets versagen kann.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate
Nach Rekonstitution konnte die chemische und physikalische Stabilität der Lösung bei Raumtemperatur für 3 Stunden gezeigt werden.
Die gebrauchsfertige Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht umgehend verwendet werden. Wird die Lösung nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.
Die gebrauchsfertige Lösung nicht kühl stellen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche und die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Innerhalb der Dauer der Haltbarkeit von insgesamt 30 Monaten kann das Produkt im Umkarton über einen begrenzten Zeitraum von 12 Monaten bei bis zu 25 °C aufbewahrt werden. In diesem Fall verfällt das Produkt am Ende der 12-Monatsfrist oder nach Ablauf des auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatums; maßgeblich ist der frühere Zeitpunkt. Das neue Verfalldatum muss auf dem Umkarton vermerkt werden.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packungseinheit Kovaltry enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Fertigspritze mit 2,5 ml (für 250 I.E., 500 I.E. und 1000 I.E.) oder 5 ml (für 2000 I.E. und 3000 I.E.) Lösungsmittel (Typ 1 Klarglaszylinder mit grauem Brombutyl-Stopfen)
- Spritzenstempel
- Adapter für die Durchstechflasche

- ein Venenpunktionsbesteck

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Eine detaillierte Anleitung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung und zur Anwendung ist in der Packungsbeilage enthalten, die mit Kovaltry geliefert wird.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine klare und farblose Lösung.

Die Rekonstitution des Kovaltry-Pulvers sollte ausschließlich mit der mitgelieferten Fertigspritze mit Lösungsmittel (2,5 ml oder 5 ml Wasser für Injektionszwecke) und dem Adapter für die Durchstechflasche erfolgen. Für die Injektion muss das Produkt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden. Wenn eine der Komponenten der Packung geöffnet oder beschädigt ist, dürfen Sie diese Komponente nicht verwenden.

Nach vollständiger Rekonstitution ist die Lösung klar. Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Sie dürfen Kovaltry nicht verwenden, wenn Sie sichtbare Partikel oder eine Trübung bemerken.

Nach der Rekonstitution wird die Lösung in die Fertigspritze aufgezogen. Kovaltry ist mit den in jeder Packung enthaltenen Komponenten (Adapter für die Durchstechflasche, Fertigspritze, Venenpunktionsbesteck) zu rekonstituieren und zu verabreichen.

Vor der Anwendung muss die gebrauchsfertige Lösung filtriert werden, um mögliche Partikel zu entfernen. Die Filtration erfolgt mithilfe des Adapters für die Durchstechflasche.

Das mitgelieferte Venenpunktionsbesteck darf nicht für Blutentnahmen verwendet werden, da es einen Filter enthält.

Dieses Produkt ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

**8. Zulassungsnummer**

EU/1/15/1076/008

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

18. Februar 2016

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.