



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kovaltry® 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Kovaltry® 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Kovaltry® 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Kovaltry® 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Kovaltry® 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kovaltry 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Kovaltry enthält etwa 250 I.E. (100 I.E./1 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution.

Kovaltry 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Kovaltry enthält etwa 500 I.E. (200 I.E./1 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution.

Kovaltry 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Kovaltry enthält etwa 1000 I.E. (400 I.E./1 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution.

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

Kovaltry enthält etwa 2000 I.E. (400 I.E./1 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution.

Kovaltry 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Kovaltry enthält etwa 3000 I.E. (600 I.E./1 ml) rekombinanten humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa) nach Rekonstitution.

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

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.

Überwachung der Therapie

Während der Behandlung wird eine geeignete Bestimmung der Faktor-VIII-Werte empfohlen, um die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit wiederholter Infusionen zu bestimmen. Einzelne Patienten können in ihrer Reaktion auf Faktor VIII variieren und unterschiedliche Halbwertszeiten und Recovery-Werte aufweisen. Die auf dem Körpergewicht basierende Dosis kann bei unter- oder übergewichtigen Patienten eine Anpassung erfordern.

Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch Gerinnungstests (Plasmafaktor VIII-Aktivität) unerlässlich.

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 men-



schliches 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)
<u>Blutungen</u> 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.
<u>Chirurgische Eingriffe</u> Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktionen	30 - 60	Infusion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
Größere Eingriffe	80 - 100 (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.

Kinder und Jugendliche

Eine Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit wurde mit Kindern im Alter von 0 - 12 Jahren durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1).

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

Rückverfolgbarkeit



Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargennummer des verabreichten Produktes dokumentiert werden.

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, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atmung, Hypotonie und Anaphylaxie.

Im Falle eines Schocks ist eine Schocktherapie entsprechend dem medizinischen Standard durchzuführen.

Inhibitoren

Die Bildung neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII. Dieses Risiko ist innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten, bleibt aber während des gesamten Lebens bestehen, obwohl es nur gelegentlich auftritt.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko für ein ungenügendes klinisches Ansprechen darstellen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor VIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit FVIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

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.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Kovaltry an einen Patienten den Namen und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels herstellen zu können.

Kinder und Jugendliche

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

Natriumgehalt

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

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

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.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII (FVIII), einschließlich Kovaltry, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Beim Auftreten solcher Inhibitoren, kann sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum 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: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); sehr selten ($< 1/10,000$).

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

Tabelle 2: Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien

MedDRA Systemorgan-klasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie	gelegentlich
	Faktor-VIII-Inhibitor	sehr häufig (PUPs)* gelegentlich (PTPs)*
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig
	Schwindel	häufig
	Dysgeusie	gelegentlich
Herzerkrankungen	Palpitationen	gelegentlich
	Sinustachykardie	gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl	gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	häufig
	abdominale Beschwerden	häufig
	Dyspepsie	häufig
Hauterkrankungen und Erkrankungen des Unterhautgewebes	Pruritus	häufig
	Ausschlag***	häufig
	Urtikaria	häufig
	allergische Dermatitis	gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	häufig
	Reaktionen an der Injektionsstelle**	häufig
	Brustbeschwerden	gelegentlich

* Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten, PUPs=bisher unbehandelte Patienten

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

*** Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, vesikulärer Ausschlag

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Insgesamt bildeten 236 (193 PTPs, 43 PUPs/MTPs) Patienten die gepoolte Sicherheitspopulation in drei Phase III-Studien in zuvor behandelten Patienten (PTPs), zuvor unbehandelten Patienten (PUPs) und minimal behandelten Patienten (MTPs); LEOPOLD I, LEOPOLD II, LEOPOLD Kids Studien. Die mediane Dauer der klinischen Studie für die gepoolte Sicherheitspopulation betrug 558 Tage (Bereich 14 bis 2436 Tage) mit einem Median von 183 Expositionstagen (EDs) (Bereich 1 bis 1230 EDs).

- Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der gepoolten Population waren Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag.



- Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei PTPs standen im Zusammenhang mit potenziellen Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Kopfschmerzen, Fieber, Pruritus, Hautausschlag und Bauchbeschwerden.
- Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung bei PUPs/MTPs war die Bildung von Faktor VIII-Inhibitoren.

Immunogenität

Die Immunogenität von Kovaltry wurde bei PTPs und PUPs/MTPs bewertet.

Während klinischer Studien mit Kovaltry in ca. 200 pädiatrischen und erwachsenen Patienten, bei denen eine schwere Hämophilie A (FVIII:C<1%) mit vorheriger Exposition gegenüber Faktor VIII-Konzentraten ≥ 50 ED diagnostiziert wurde, trat ein Fall von vorübergehendem Inhibitor mit niedrigem Titer (Spitzentiter 1,0 B.E./ml) bei einem 13-jährigen PTP nach 549 EDs auf. Die Faktor VIII-Recovery war im Normbereich (2,7 I.E./dl pro I.E./kg).

Kinder und Jugendliche

In den klinischen Studien wurden keine altersabhängigen Unterschiede bei den Nebenwirkungen beobachtet, ausgenommen der Bildung von FVIII-Inhibitoren bei PUPs/MTPs.

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> 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: Antihäemorrhagika: 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 vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung ermöglicht wird.

Es ist zu beachten, dass die annualisierte Blutungsrate (ABR) zwischen verschiedenen Faktorkonzentraten und zwischen verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

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 PTPs unter 12 Jahren (Teil A) und PUPs/MTPs unter 6 Jahren (Teil B) mit schwerer Hämophilie A durchgeführt.

Es wurden insgesamt 247 Patienten (204 PTPs und 43 PUPs/MTPs) während des klinischen Studienprogramms behandelt; davon 153 Patienten ≥ 12 Jahre und 94 Patienten < 12 Jahren. Zweihundertacht (208) Patienten (174 PTPs, 34 PUPs/MTPs) wurden mindestens 360 Tage behandelt, 98 dieser Patienten (78 PTPs, 20 PUPs/MTPs) für mindestens 720 Tage.

Pädiatrische Population <12 Jahre

Teil A: In die pädiatrische Studie wurden 51 PTPs mit schwerer Hämophilie A, 26 Patienten in der Altersgruppe 6-12 Jahre und 25 Patienten in der Altersgruppe <6 Jahre mit einer mittleren Anzahl von 73 EDs (Bereich: 37 bis 103 EDs) eingeschlossen. Die Patienten wurden mit 2 oder 3 Injektionen pro Woche oder bis zu jedem zweiten Tag mit einer Dosis von 25 bis 50 I.E./kg rFVIII behandelt. Der Verbrauch für die Prophylaxe und Behandlung von Blutungen, die annualisierten Blutungsraten und die Erfolgsrate für die Blutungsbehandlung sind in Tabelle 3 dargestellt.

Teil B: Insgesamt wurden 43 PUPs/MTPs eingeschlossen und wiesen eine Expositionszeit im Median von 46 EDs (Bereich 1 bis 55 EDs) auf. Die mediane Behandlungsdosis bei Blutungen in allen PUPs/MTPs betrug 40,5 I.E./kg und 78,1% aller



Blutungen wurden erfolgreich mit ≤ 2 Infusionen behandelt.

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung bei PUPs/MTPs war die Bildung von Faktor VIII-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.8). FVIII-Inhibitoren wurden bei 23 von 42 Patienten mit einem Median (Bereich) von 9 (4 – 42) EDs zum Zeitpunkt des ersten positiven Inhibitortests nachgewiesen. Sechs dieser Patienten wiesen niedrigtitrige Inhibitoren auf ($\leq 5,0$ B.E.) und 17 Patienten hochtitrige Inhibitoren.

Verlängerung: Von den 94 behandelten Patienten wurden 82 Patienten in die Leopold-Kids-Verlängerungsstudie eingeschlossen; davon erhielten 79 Patienten eine Behandlung mit Kovaltry und 67 Patienten eine Prophylaxe-Behandlung mit Kovaltry. Die mediane Zeit in der Verlängerungsstudie betrug 3,1 Jahre (Bereich 0,3 bis 6,4 Jahre), die mediane Dauer in der gesamten Studie (Haupt- plus Verlängerungsstudie) betrug 3,8 Jahre (Bereich 0,8 bis 6,7 Jahre).

Während der Verlängerungsstudie bekamen 67 von 82 Patienten Kovaltry als Prophylaxe-Behandlung.

Bei den 67 Patienten wurden insgesamt 472 Blutungen mit Kovaltry behandelt, mit 1-2 Infusionen für den Großteil der Blutungen (83,5%). Das Ansprechen auf die Behandlung war in den meisten (87,9%) Fällen gut oder exzellent.

Immuntoleranzinduktion (ITI)

Daten zu ITI wurden in Patienten mit Hämophilie A gesammelt. 11 Patienten mit hohen Inhibitor-Titern erhielten ITI mit verschiedenen Behandlungsregimen von dreimal die Woche bis zu zweimal täglich. 5 Patienten schlossen die ITI am Ende der Studie mit einem negativen Inhibitor-Ergebnis ab, und 1 Patient hatte einen niedrigen Titer (1,2 B.E./ml) zum Zeitpunkt der ITI-Beendigung.

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 Blutungen (Median, 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)
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 Faktor-VIII-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 Volllänge rFVIII Produkt verglichen. Für beide Produkte 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 Werte 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 Faktor-VIII 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 (E 640)

Natriumchlorid

Calciumchlorid - Dihydrat (E 509)

Polysorbat 80 (E 433)

Eisessig (für pH-Wert Einstellung) (E 260)

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 und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Einzelpackung Kovaltry enthält:

- eine Durchstechflasche mit Pulver (10 ml Typ 1 Klarglas-Durchstechflasche mit grauem Halogenbutyl-Stopfen und Bördelkappe aus Aluminium)
- eine Fertigspritze (3 ml oder 5 ml) 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

Packungsgrößen

- Eine Einzelpackung.
- Eine Sammelpackung mit 30 Einzelpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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 AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/15/1076/002 – 1 x (Kovaltry 250 I.E. - Lösungsmittel (2,5 ml); Fertigspritze (3 ml))
 EU/1/15/1076/012 – 1 x (Kovaltry 250 I.E. - Lösungsmittel (2,5 ml); Fertigspritze (5 ml))
 EU/1/15/1076/004 – 1 x (Kovaltry 500 I.E. - Lösungsmittel (2,5 ml); Fertigspritze (3 ml))
 EU/1/15/1076/014 – 1 x (Kovaltry 500 I.E. - Lösungsmittel (2,5 ml); Fertigspritze (5 ml))
 EU/1/15/1076/006 – 1 x (Kovaltry 1000 I.E. - Lösungsmittel (2,5 ml); Fertigspritze (3 ml))
 EU/1/15/1076/016 – 1 x (Kovaltry 1000 I.E. - Lösungsmittel (2,5 ml); Fertigspritze (5 ml))
 EU/1/15/1076/008 – 1 x (Kovaltry 2000 I.E. - Lösungsmittel (5 ml); Fertigspritze (5 ml))
 EU/1/15/1076/010 – 1 x (Kovaltry 3000 I.E. - Lösungsmittel (5 ml); Fertigspritze (5 ml))
 EU/1/15/1076/017 – 30 x (Kovaltry 250 I.E. - Lösungsmittel (2,5 ml); Fertigspritze (3 ml))
 EU/1/15/1076/018 – 30 x (Kovaltry 250 I.E. - Lösungsmittel (2,5 ml); Fertigspritze (5 ml))
 EU/1/15/1076/019 – 30 x (Kovaltry 500 I.E. - Lösungsmittel (2,5 ml); Fertigspritze (3 ml))
 EU/1/15/1076/020 – 30 x (Kovaltry 500 I.E. - Lösungsmittel (2,5 ml); Fertigspritze (5 ml))
 EU/1/15/1076/021 – 30 x (Kovaltry 1000 I.E. - Lösungsmittel (2,5 ml); Fertigspritze (3 ml))
 EU/1/15/1076/022 – 30 x (Kovaltry 1000 I.E. - Lösungsmittel (2,5 ml); Fertigspritze (5 ml))
 EU/1/15/1076/023 – 30 x (Kovaltry 2000 I.E. - Lösungsmittel (5 ml); Fertigspritze (5 ml))
 EU/1/15/1076/024 – 30x (Kovaltry 3000 I.E. - Lösungsmittel (5 ml); Fertigspritze (5 ml))

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Februar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. September 2020



10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: +49 (0)214-30 513 48
Fax: +49 (0)214-2605 516 03
E-Mail: medical-information@bayer.com

DE/8