

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kovaltry 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Kovaltry 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Kovaltry 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Kovaltry 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Kovaltry 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Kovaltry 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Kovaltry bevat, na reconstitutie, ongeveer 250 IE (100 IE / 1 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

### Kovaltry 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Kovaltry bevat, na reconstitutie, ongeveer 500 IE (200 IE / 1 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

### Kovaltry 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Kovaltry bevat, na reconstitutie, ongeveer 1000 IE (400 IE / 1 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

### Kovaltry 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Kovaltry IE bevat, na reconstitutie, ongeveer 2000 IE (400 IE / 1 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

### Kovaltry 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Kovaltry IE bevat, na reconstitutie, ongeveer 3000 IE (600 IE / 1 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

De sterkte (IE) wordt bepaald aan de hand van de chromogene assay van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van Kovaltry is ongeveer 4.000 IE/mg eiwit.

Octocog alfa ('full-length' humane recombinant stollingsfactor VIII (rDNA)) is een gezuiverd eiwit van 2332 aminozuren. Het wordt geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie in een cellijn van niercellen van zeer jonge hamsters, die zijn voorzien van het gen voor humane factor VIII. Kovaltry wordt bereid zonder toevoeging van eiwitten, afgeleid van mensen of dieren, in het celkweekproces, de zuivering of de eindformulering.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder: vast, wit tot lichtgeel.

Oplosmiddel: water voor injectie, een heldere oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Kovaltry kan worden gebruikt voor alle leeftijdsgroepen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient onder toezicht te staan van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie.

#### Controle tijdens de behandeling

Aanbevolen wordt om gedurende de hele behandeling op geschikte wijze de factor VIII-niveaus te bepalen om de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaalde infusies te bepalen. Individuele patiënten kunnen verschillend reageren op factor VIII met verschillende halfwaardetijden en opbrengsten (*recoveries*). De dosis wordt bepaald op basis van lichaamsgewicht; voor patiënten met onder- of overgewicht kan aanpassing nodig zijn.

Met name bij grote operaties moet een nauwkeurige controle van de substitutietherapie door middel van stollingsanalyse (factor VIII-activiteit in plasma) worden uitgevoerd.

#### Dosering

De dosis en duur van de substitutietherapie hangen af van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, van de plaats en omvang van de bloeding en van de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal toegediende eenheden factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor factor VIII-middelen. Factor VIII-activiteit in plasma wordt óf uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal humaan plasma) óf in Internationale Eenheden (gerelateerd aan een Internationale Standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

#### *Behandeling naar behoefte (on demand)*

De berekening van de benodigde dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de plasma factor VIII-activiteit verhoogt met 1,5% tot 2,5% van de normale activiteit.

De benodigde dosis wordt vastgesteld met behulp van de volgende formule:

Benodigde aantal eenheden = lichaamsgewicht (kg) x gewenste factor VIII-stijging (% of IE/dl) x omgekeerde van waargenomen recovery (d.w.z. 0,5 voor recovery van 2,0%).

Het toe te dienen aantal en de toedieningsfrequentie moeten altijd worden gericht op de benodigde klinische effectiviteit in het individuele geval.

Bij de volgende soorten bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet onder het aangegeven niveau dalen (% ten opzichte van normaal) in de corresponderende periode. De volgende tabel kan worden gebruikt als leidraad voor de dosering tijdens bloedingen en bij operaties:

**Tabel 1: Leidraad voor de dosering tijdens bloedingen en bij operaties**

<b>Ernst van de bloeding/ Type operatie</b>	<b>Vereiste factor VIII- spiegel (%) (IE/dl)</b>	<b>Doseringsfrequentie (uren)/ Duur van de behandeling (dagen)</b>
<b>Bloedingen</b>		
Vroege hemartrose, bloedingen in spieren of mondholte	20 - 40	Iedere 12 tot 24 uur herhalen. Minstens één dag, totdat de bloeding voorbij is, afgaande op het verdwijnen van de pijn of het bereiken van herstel.
Middelgrote hemartrose, bloedingen in spieren of hematomen	30 - 60	Infusie iedere 12 - 24 uur herhalen gedurende drie tot vier dagen of langer totdat de pijn en de acute beperking zijn verdwenen.
Levensbedreigende hemorragieën	60 - 100	Infusie iedere 8 tot 24 uur herhalen totdat de situatie niet meer levensbedreigende is.
<b>Operaties</b>		
<i>Kleine operaties</i> trekken van tanden/kiezen inbegrepen	30 - 60	Iedere 24 uur herhalen gedurende ten minste 1 dag, totdat genezing is bereikt.
<i>Grote operaties</i>	80 - 100 (pre- en postoperatief)	Infusie iedere 8 - 24 uur herhalen totdat de wond voldoende geneest; daarna de therapie nog ten minste 7 dagen voortzetten om de factor VIII-activiteit op 30 - 60% (IE/dl) te houden.

### *Profylaxe*

Voor langetermijnprofylaxe van bloeding bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de gebruikelijke doses voor adolescenten ( $\geq 12$  jaar oud) en volwassen patiënten 20 tot 40 IE Kovaltry per kg lichaamsgewicht twee- tot driemaal per week. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kan een kortere tussenpoos of een hogere dosis nodig zijn.

### *Pediatrische patiënten*

Er is een onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd van 0 - 12 jaar (zie rubriek 5.1).

De aanbevolen doseringen voor profylaxe zijn 20-50 IE/kg tweemaal per week, driemaal per week of om de dag, afhankelijk van de individuele behoefte. Voor pediatrische patiënten ouder dan 12 jaar zijn de aanbevolen doseringen gelijk aan die voor volwassenen.

### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Kovaltry dient intraveneus geïnjecteerd te worden gedurende een periode van 2 tot 5 minuten, afhankelijk van het totale volume. De toedieningssnelheid moet afgestemd worden op wat de patiënt als prettig ervaart (maximale injectiesnelheid: 2 ml/min).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Eerder waargenomen allergische reacties op muizen- of hamstereiwitten.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

#### Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk met Kovaltry.

Als er symptomen van overgevoeligheid optreden, dienen patiënten geadviseerd te worden om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van overgevoeligheidsreacties, waaronder galbulten, gegeneraliseerde urticaria, een strak gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock dient medische standaardbehandeling voor shock te worden uitgevoerd.

#### Remmers

De vorming van factor VIII-neutraliserende antilichamen (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn gewoonlijk IgG-immunoglobulinen gericht tegen de stollingsactiviteit van factor VIII, die wordt gekwantificeerd in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma door gebruik te maken van de aangepaste test. Het risico van remmerontwikkeling is gecorreleerd aan de ernst van de aandoening en aan de blootstelling aan factor VIII; dit risico is het grootst gedurende de eerste 50 dagen van blootstelling, maar blijft het hele leven bestaan, hoewel het risico klein is.

De klinische relevantie van remmerontwikkeling is afhankelijk van de titer van de remmer. Bij lage remmertiters bestaat er minder risico op onvoldoende klinische respons dan bij hoge remmertiters.

In het algemeen dienen alle patiënten die behandeld worden met stollingsfactor VIII-producten nauwkeurig gecontroleerd te worden op het ontwikkelen van remmers door middel van geschikte klinische observaties en laboratoriumtesten (zie rubriek 4.2). Als de verwachte plasmawaarden voor factor VIII-activiteit niet worden bereikt, of als de bloeding niet met de geëigende dosis onder controle kan worden gebracht, dient er te worden getest op de aanwezigheid van factor VIII-remmers. Bij patiënten met hoge concentraties remmers is behandeling met factor VIII mogelijk niet effectief en dienen andere therapeutische opties te worden overwogen. De behandeling van deze patiënten dient te worden geleid door artsen die ervaring hebben met hemofiliezorg en factor VIII-remmers.

#### Cardiovasculaire voorvallen

Bij patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren kan substitutietherapie met factor VIII het cardiovasculaire risico verhogen.

### Kathetergerelateerde complicaties

Indien een centraal-veneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico van centraal-veneuze lijn-gerelateerde complicaties waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter.

Het wordt sterk aanbevolen om, iedere keer dat Kovaltry wordt toegediend aan een patiënt, de naam en het partijnummer van het product te registreren. Op deze manier kan er een verband gelegd worden tussen de patiënt en de partij van het geneesmiddel.

### Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn zowel op volwassenen als op kinderen van toepassing.

### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen interacties van producten met humane stollingsfactor VIII (rDNA) met andere geneesmiddelen gemeld.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen studies met factor VIII uitgevoerd naar de voortplanting bij dieren. Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen is ervaring met het gebruik van factor VIII gedurende de zwangerschap niet beschikbaar.

Daarom dient factor VIII tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt als er een duidelijke indicatie voor is.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of Kovaltry in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding in de melk bij dieren is niet onderzocht. Daarom dient factor VIII tijdens borstvoeding alleen te worden gebruikt als er een duidelijke indicatie voor is.

### Vruchtbaarheid

Er is geen dieronderzoek met Kovaltry uitgevoerd en het effect ervan op de vruchtbaarheid bij de mens is niet vastgesteld in klinische onderzoeken met controlegroep. Aangezien Kovaltry een vervangend eiwit is voor endogene factor VIII, worden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid verwacht.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Als patiënten duizeligheid of andere symptomen ervaren die hun vermogen om zich te concentreren en te reageren beïnvloeden, wordt aanbevolen dat zij niet rijden of machines gebruiken totdat de reactie afneemt.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (waaronder mogelijk angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de injectieplaats, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, een strak gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepend ademhalen zijn waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

De ontwikkeling van antilichamen tegen het muizen- of hamstereiwit met daaraan gerelateerde overgevoeligheidsreacties kan optreden.

Ontwikkeling van neutraliserende antilichamen (remmers) kan voorkomen bij patiënten met hemofilie A die behandeld zijn met factor VIII (FVIII), zoals Kovaltry. Als dergelijke remmers ontstaan, kan deze situatie zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dit soort gevallen wordt aanbevolen om contact op te nemen met een centrum gespecialiseerd op het gebied van hemofilie.

### Tabel met bijwerkingen

De hieronder weergegeven tabel is in overeenstemming met de systeem/orgaanclassificatie volgens MedDRA (op het niveau van SOC's en voorkeurstermen). De frequenties zijn geëvalueerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zeldzaam ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zeldzaam ( $< 1/10.000$ ).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 2: Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek**

Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerking	Frequentie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Lymfadenopathie	soms
	FVIII-remmer	zeer vaak (PUP's)* soms (PTP's)*
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Overgevoeligheid	soms
<b>Psychische stoornissen</b>	Slapeloosheid	vaak
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	vaak
	Duizeligheid	vaak
	Dysgeusie	soms
<b>Hartaandoeningen</b>	Palpitatie,	soms
	Sinustachycardie	soms
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Blozen	soms
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Buikpijn	vaak
	Ongemak in de buik	vaak
	Dyspepsie	vaak
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Pruritus	vaak
	Huiduitslag***	vaak
	Urticaria	vaak
	Allergische dermatitis	soms
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Pyrexie	vaak
	Injectieplaatsreacties**	vaak
	Ongemak op de borst	soms

\* De frequentie is gebaseerd op studies met alle FVIII producten waarin patiënten met ernstige hemofilie A geïnccludeerd waren. PTP's = eerder behandelde patiënten (*previously treated patients*), PUP's = niet eerder behandelde patiënten (*previously untreated patients*)

\*\* inclusief extravasatie op de injectieplaats, hematoom, pijn op de infusieplaats, pruritus, zwelling

\*\*\* huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, pruritische huiduitslag, vesiculaire huiduitslag

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een totaal van 236 (193 PTP's, 43 PUP's/MTP's) patiënten vormden de gepoolde veiligheidspopulatie in de drie fase III-onderzoeken bij eerder behandelde patiënten (PTP's), niet eerder behandelde patiënten (PUP's) en minimaal behandelde patiënten (MTP's); LEOPOLD I, LEOPOLD II, LEOPOLD Kids onderzoeken. De mediane tijd in klinisch onderzoek voor de gepoolde veiligheidspopulatie was 558 dagen (bereik 14 tot 2436 dagen) met een mediaan van 183 blootstellingsdagen (bereik 1 tot 1230 blootstellingsdagen).

- De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen in de gepoolde populatie waren pyrexie, hoofdpijn en huiduitslag.
- De meest frequent gemelde bijwerkingen bij PTP's waren gerelateerd aan mogelijke overgevoeligheidsreacties, waaronder hoofdpijn, pyrexie, pruritus, huiduitslag en ongemak in de buik.
- De meest frequent gemelde bijwerking bij PUP's/MTP's was FVIII-remmer.

### *Immunogeniciteit*

De immunogeniciteit van Kovaltry werd geëvalueerd bij PTP's en PUP's/MTP's.

Tijdens klinische onderzoeken met Kovaltry bij ongeveer 200 pediatrische en volwassen patiënten gediagnosticeerd met ernstige hemofilie A (FVIII:C < 1%) met eerdere blootstelling aan factor VIII concentraten  $\geq 50$  blootstellingsdagen, was er één geval van voorbijgaande lage titer remmer (piektiter 1,0 BU/ml) in een 13-jarige PTP na 549 blootstellingsdagen. De opbrengst (recovery) van factor VIII was normaal (2,7 IE/dl per IE/kg).

### *Pediatrische patiënten*

In de klinische onderzoeken werden geen leeftijdsspecifieke verschillen in bijwerkingen waargenomen, behalve voor FVIII-remmer bij PUP's/MTP's.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen symptomen van overdosering met humane recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antihemorrhagica: bloedstollingsfactor VIII, ATC-code: B02BD02

### Werkingsmechanisme

Het complex van factor VIII en von-willebrandfactor (vWF) bestaat uit twee moleculen (factor VIII en vWF) met verschillende fysiologische functies. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt factor VIII aan vWF in de bloedbaan van de patiënt. Geactiveerd factor VIII is een cofactor van geactiveerd factor IX, en versnelt de conversie van factor X naar geactiveerd factor X. Geactiveerd factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine en een stolsel kan worden gevormd. Hemofilie A is een geslachtsgebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling veroorzaakt door verlaagde factor VIII:C-spiegels en resulteert in ernstige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij door een ongeluk of operatie. Door de substitutietherapie wordt de factor VIII-spiegel verhoogd waardoor een tijdelijke correctie van het factortekort optreedt en correctie van de bloedingsneiging mogelijk wordt gemaakt.

Van belang is om te melden dat de op jaarbasis berekende bloedingsfrequentie (*annualized bleeding rate*, ABR) niet vergelijkbaar is tussen verschillende factorconcentraten en tussen verschillende klinische onderzoeken.

Kovaltry bevat geen von-willebrandfactor.

### Farmacodynamische effecten

De geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) is verlengd bij mensen met hemofilie. Bepaling van de aPTT is een gebruikelijke *in-vitro*-test voor de biologische activiteit van factor VIII. Behandeling met rFVIII zorgt voor een normalisatie van de aPTT vergelijkbaar met die bereikt na toediening van uit plasma bereide factor VIII.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Onder controle brengen en preventie van bloedingen*

Er zijn twee multicentrische, open-label, cross-over, gerandomiseerde onderzoeken zonder controlegroep bij eerder behandelde volwassenen/adolescenten met ernstige hemofilie A (< 1%) en één multicentrisch open-label, onderzoek zonder controlegroep bij PTP's < 12 jaar (deel A) en PUP's/MTP's < 6 jaar (deel B) met ernstige hemofilie A uitgevoerd.

In totaal werden 247 patiënten (204 PTP's en 43 PUP's/MTP's) blootgesteld in het klinisch onderzoeksprogramma: 153 patiënten  $\geq$  12 jaar en 94 patiënten  $<$  12 jaar. Tweehonderdacht (208) patiënten (174 PTP's, 34 PUP's/MTP's) werden gedurende ten minste 360 dagen behandeld, en 98 van deze patiënten (78 PTP's, 20 PUP's/MTP's) gedurende minstens 720 dagen.

#### *Pediatrische populatie <12 jaar*

Deel A: Aan het pediatrische onderzoek namen 51 PTP's met ernstige hemofilie A deel. Hiervan vielen 26 patiënten in de leeftijdsgroep 6-12 jaar, en 25 patiënten in de leeftijdsgroep  $<$ 6 jaar, met een mediaan aantal van 73 blootstellingsdagen (bereik: 37 tot 103 blootstellingsdagen). De patiënten werden behandeld met 2 of 3 injecties per week of tot om de dag met een dosis van 25 tot 50 IE/kg. Het verbruik in het kader van profylaxe en behandeling van bloedingen, het aantal bloedingen op jaarbasis (ABR) en het succespercentage voor behandeling van bloedingen zijn weergegeven in Tabel 3.

Deel B: Een totaal van 43 PUP's/MTP's namen deel en verzamelden een mediaan van 46 blootstellingsdagen (bereik 1 tot 55 blootstellingsdagen). De mediane dosis voor de behandeling van bloedingen in alle PUP's/MTP's was 40,5 IE/kg en 78,1% van de bloedingen werd succesvol behandeld met  $\leq$  2 infusies.

De meest gemelde bijwerking bij PUP's/MTP's was factor VIII-remmer (zie rubriek 4.8). FVIII-remmers werden gedetecteerd bij 23 van de 42 patiënten met een mediane (bereik) van 9 (4 – 42) blootstellingsdagen op het moment van de eerste positieve remmerstest. Hiervan hadden 6 patiënten lage titer remmers ( $\leq$  5,0 BU) en 17 patiënten hadden hoge titer remmers.

Verlenging: Van de 94 behandelde patiënten namen 82 patiënten deel aan de Leopold Kids-extensiestudie, 79 patiënten kregen een behandeling met Kovaltry en 67 patiënten kregen Kovaltry als profylaxe. De mediane tijd in het extensie-onderzoek was 3,1 jaar (bereik 0,3 tot 6,4 jaar) en de mediane totale tijd was in het gehele onderzoek (hoofdonderzoek plus extensie-onderzoek) 3,8 jaar (bereik 0,8 tot 6,7 jaar).

Tijdens de extensiestudie kregen 67 van de 82 patiënten Kovaltry als profylaxe. Van de 67 patiënten werden in totaal 472 bloedingen behandeld met Kovaltry, waarvoor 1-2 infusies nodig waren voor de meeste bloedingen (83,5%) en de respons op de behandeling was goed of uitstekend bij de meeste (87,9%) van de gevallen.

#### *Immuuntolerantie-inductie (ITI)*

Er zijn gegevens verzameld over ITI bij patiënten met hemofilie A. 11 patiënten met remmers met een hoge titer kregen ITI met verschillende behandelingsschema's van driemaal per week tot twee keer dagelijks. 5 patiënten voltooiden ITI met een negatief remmerresultaat aan het einde van het onderzoek, en 1 patiënt had een lage titer (1,2 BU/ml) op het moment van stopzetting.

**Tabel 3: Gebruik en totale succespercentages (alleen patiënten behandeld met profylaxe)**

	Jongere kinderen (0 < 6 jaar)	Oudere kinderen (6 < 12 jaar)	Adolescenten en volwassenen 12-65 jaar			Totaal
			Onderzoek 1	Onderzoek 2 dosering 2 x/week	Onderzoek 2 dosering 3 x/week	
<b>Deelnemers aan het onderzoek</b>	25	26	62	28	31	172
<b>Dosis/profylaxe-injectie, IE/kg BW mediaan (min, max)</b>	36 IE/kg (21; 58 IE/kg)	32 IE/kg (22; 50 IE/kg)	31 IE/kg (21; 43 IE/kg)	30 IE/kg (21; 34 IE/kg)	37 IE/kg (30; 42 IE/kg)	32 IE/kg (21; 58 IE/kg)
<b>ABR – alle bloedingen mediaan (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>Dosis/injectie voor behandeling van bloeding mediaan (min; max)</b>	39 IE/kg (21; 72 IE/kg)	32 IE/kg (22; 50 IE/kg)	29 IE/kg (13; 54 IE/kg)	28 IE/kg (19; 39 IE/kg)	31 IE/kg (21; 49 IE/kg)	31 IE/kg (13; 72 IE/kg)
<b>Succespercentage*</b>	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR: op jaarbasis berekend aantal bloedingen

Q1: eerste kwartiel; Q3: derde kwartiel

BW: lichaamsgewicht

\*Succespercentage gedefinieerd als % bloedingen dat succesvol werd behandeld met  $\leq 2$  toedieningen

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetische (PK) profiel van Kovaltry werd geëvalueerd bij eerder behandelde patiënten (*previously treated patients*, PTP's) met ernstige hemofilie A na toediening van 50 IE/kg bij 21 patiënten  $\geq 18$  jaar, 5 patiënten  $\geq 12$  jaar en  $< 18$  jaar en 19 patiënten  $< 12$  jaar.

Op basis van alle beschikbare factor VIII metingen (afkomstig van uitvoerige PK-steekproefnemingen en alle recoverysteekproeven) uit de 3 klinische onderzoeken werd een PK-populatiemodel ontwikkeld dat het mogelijk maakte PK-parameters te berekenen voor patiënten in de verschillende onderzoeken. Tabel 4 hieronder bevat PK-parameters op basis van het PK-populatiemodel.

**Tabel 4: PK-parameters (geometrisch gemiddelde (%CV)) gebaseerd op chromogene assay bepaling. \***

PK-parameter	≥ 18 jaar N = 109	12 - <18 jaar N = 23	6 - <12 jaar N = 27	0 - <6 jaar N = 24
T <sub>1/2</sub> (u)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IE.u/dl) **	1.858 (38)	1.523 (27)	1.242 (35)	970 (25)
CL (dl/u/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V <sub>ss</sub> (dl/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

\* Gebaseerd op populatie-PK-schattingen

\*\*AUC berekend voor een dosis van 50 IE/kg

Herhaalde PK-metingen na 6 tot 12 maanden van profylaxebehandeling met Kovaltry wezen niet op relevante veranderingen in PK-kenmerken na langdurige behandeling.

In een internationaal onderzoek waarbij 41 klinische laboratoria betrokken waren, werden de prestaties van Kovaltry in FVIII:C-assays onderzocht en vergeleken met een op de markt gebracht 'full-length' rFVIII-product. Voor beide producten werden consistente resultaten vastgesteld. De FVIII:C van Kovaltry kan in plasma worden gemeten met zowel een 'one-stage coagulation assay' als een chromogene assay met behulp van de routinematige methoden van het laboratorium.

De analyse van alle gevonden *incrementele recovery's* bij eerder behandelde patiënten laat een mediane toename van > 2% (> 2 IE/dl) per IE/kg lichaamsgewicht voor Kovaltry zien. Dit resultaat is vergelijkbaar met de gemelde waarden voor factor VIII bereid uit humaan plasma. Er was geen relevante verandering gedurende de behandelingsperiode van 6-12 maanden.

**Tabel 5: Fase III *incrementele recovery* resultaten**

Deelnemers aan het onderzoek	N = 115
Resultaten chromogene assay bepaling Mediaan; (Q1; Q3) (IE/dl / IE/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Resultaten one-stage assay Mediaan; (Q1; Q3) (IE/dl / IE/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, *in-vitro*-genotoxiciteit en toxiciteit bij kortdurende herhaalde dosering. Er is geen onderzoek gedaan naar toxiciteit bij herhaalde dosering langer dan 5 dagen, reproductietoxiciteit en carcinogeniteit. Dergelijke onderzoeken worden niet als betekenisvol gezien vanwege de productie van antilichamen tegen het heterologe humane eiwit bij dieren. Ook is factor VIII een intrinsiek eiwit en hiervan is niet bekend dat het effecten op de voortplanting of carcinogene effecten veroorzaakt.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

sucrose

histidine

glycine (E 640)

natriumchloride

calciumchloridedihydraat (E 509)

polysorbaat 80 (E 433)

ijsazijnzuur (voor pH-stelling) (E 260)

Oplosmiddel:  
water voor injectie

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Alleen de bijgeleverde toedieningssets dienen te worden gebruikt voor bereiding en injectie omdat de behandeling kan mislukken als humane recombinant stollingsfactor VIII adsorbeert aan het inwendige oppervlak van sommige andere toedieningssystemen.

## **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is voor 3 uur na reconstitutie aangetoond bij kamertemperatuur.

Na reconstitutie dient het middel, vanuit microbiologisch oogpunt, onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacon en de voorgevulde spuit in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de totale houdbaarheidsperiode van 30 maanden kan het verpakte middel gedurende een beperkte periode van 12 maanden tot 25 °C bewaard worden. In dat geval vervalt het middel aan het einde van deze periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de injectieflacon met het product, afhankelijk van welke datum het eerste komt. De nieuwe vervaldatum moet genoteerd worden op de buitenverpakking.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigheden voor gebruik, toediening of implantatie**

Elke enkelstuksverpakking Kovaltry bevat

- een injectieflacon met poeder (10 ml injectieflacon van transparant glas type 1 met grijze halogeenbutyl-rubberen stop en aluminium zegel)
- een voorgevulde spuit (3 ml of 5 ml) met 2,5 ml (voor 250 IE, 500 IE en 1000 IE) of 5 ml (voor 2000 IE en 3000 IE) oplosmiddel (transparante glazen type 1-cilinder met grijze broombutyl-rubberen stop)
- zuigerstaafje voor injectiespuit
- injectieflacon-adapter
- een vlindernaald (= aderpunctieset)

Verpakkingsgrootten

- 1 enkelstuksverpakking
- 1 multiverpakking met 30 enkelstuksverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitgebreide aanwijzingen voor bereiding en toediening staan in de bijsluiter die is meegeleverd met Kovaltry.

Het gereconstitueerde geneesmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

Kovaltry poeder dient alleen opgelost te worden met het bijgeleverde oplosmiddel in de voorgevulde spuit (2,5 ml of 5 ml water voor injectie) en de injectieflacon-adapter. Voor toediening moet het product onder aseptische omstandigheden worden bereid. Indien een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, moet dit niet worden gebruikt.

Na reconstitutie is de oplossing helder. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring. Gebruik Kovaltry niet als u zichtbare deeltjes of vertroebeling waarneemt.

Na bereiding wordt de oplossing teruggezogen in de injectiespuit. Kovaltry dient te worden gereconstitueerd en toegediend met de onderdelen (injectieflacon-adapter, voorgevulde spuit, vlindernaald (= aderpunctieset)) die in elke verpakking worden meegeleverd.

Het gereconstitueerde product moet vóór toediening worden gefiltreerd om eventueel in de oplossing aanwezige deeltjes te verwijderen. Het filtreren wordt uitgevoerd met gebruik van de injectieflacon-adapter.

De bij het product geleverde vlindernaald (= aderpunctieset) mag niet worden gebruikt om bloed af te nemen, omdat deze set een in-line filter bevat.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Duitsland

## 8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1076/002 - 1 x (Kovaltry 250 IE - oplosmiddel (2,5 ml); voorgevulde spuit (3 ml))  
EU/1/15/1076/012 - 1 x (Kovaltry 250 IE - oplosmiddel (2,5 ml); voorgevulde spuit (5 ml))  
EU/1/15/1076/004 - 1 x (Kovaltry 500 IE - oplosmiddel (2,5 ml); voorgevulde spuit (3 ml))  
EU/1/15/1076/014 - 1 x (Kovaltry 500 IE - oplosmiddel (2,5 ml); voorgevulde spuit (5 ml))  
EU/1/15/1076/006 - 1 x (Kovaltry 1000 IE - oplosmiddel (2,5 ml); voorgevulde spuit (3 ml))  
EU/1/15/1076/016 - 1 x (Kovaltry 1000 IE - oplosmiddel (2,5 ml); voorgevulde spuit (5 ml))  
EU/1/15/1076/008 - 1 x (Kovaltry 2000 IE - oplosmiddel (5 ml); voorgevulde spuit (5 ml))  
EU/1/15/1076/010 - 1 x (Kovaltry 3000 IE - oplosmiddel (5 ml); voorgevulde spuit (5 ml))  
EU/1/15/1076/017 - 30 x (Kovaltry 250 IE - oplosmiddel (2,5 ml); voorgevulde spuit (3 ml))  
EU/1/15/1076/018 - 30 x (Kovaltry 250 IE - oplosmiddel (2,5 ml); voorgevulde spuit (5 ml))  
EU/1/15/1076/019 - 30 x (Kovaltry 500 IE - oplosmiddel (2,5 ml); voorgevulde spuit (3 ml))  
EU/1/15/1076/020 - 30 x (Kovaltry 500 IE - oplosmiddel (2,5 ml); voorgevulde spuit (5 ml))  
EU/1/15/1076/021 - 30 x (Kovaltry 1000 IE - oplosmiddel (2,5 ml); voorgevulde spuit (3 ml))  
EU/1/15/1076/022 - 30 x (Kovaltry 1000 IE - oplosmiddel (2,5 ml); voorgevulde spuit (5 ml))  
EU/1/15/1076/023 - 30 x (Kovaltry 2000 IE - oplosmiddel (5 ml); voorgevulde spuit (5 ml))  
EU/1/15/1076/024 - 30 x (Kovaltry 3000 IE - oplosmiddel (5 ml); voorgevulde spuit (5 ml))

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 februari 2016

Datum van laatste verlenging: 17 september 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

06/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.