

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kovaltry 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Kovaltry 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Kovaltry 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Kovaltry 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
Kovaltry 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kovaltry 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Kovaltry contiene circa 250 UI (100 UI / 1 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione.

Kovaltry 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Kovaltry contiene circa 500 UI (200 UI / 1 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione.

Kovaltry 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Kovaltry contiene circa 1000 UI (400 UI / 1 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione.

Kovaltry 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Kovaltry contiene circa 2000 UI (400 UI / 1 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione.

Kovaltry 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Kovaltry contiene circa 3000 UI (600 UI / 1 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando il test cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica di Kovaltry è approssimativamente di 4.000 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante "full-length" (rDNA)) è una proteina purificata composta da 2.332 aminoacidi. È ottenuto mediante la tecnologia del DNA ricombinante da cellule renali di criceto neonato (Baby Hamster Kidney - BHK) nelle quali è stato introdotto il gene del fattore VIII umano. Kovaltry è preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina umana o animale sia durante la fase di coltura cellulare, sia durante le procedure di purificazione o di formulazione finale.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: solida, di colore da bianco a giallo pallido.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili, soluzione trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII). Kovaltry può essere utilizzato in tutte le fasce d'età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Monitoraggio del trattamento

Durante il trattamento si consiglia di determinare in maniera appropriata i livelli di fattore VIII in modo da poter stabilire la dose che deve essere somministrata e la frequenza delle somministrazioni in caso di infusioni ripetute. La risposta al fattore VIII dei singoli individui può infatti essere diversa, dimostrando emivite e recuperi differenti tra loro. Il calcolo della dose basata sul peso corporeo può richiedere degli aggiustamenti nei pazienti sottopeso o in sovrappeso.

In particolare, in caso di interventi di chirurgia maggiore, è necessario eseguire il monitoraggio preciso della terapia sostitutiva mediante l'analisi della coagulazione (attività del fattore VIII plasmatico).

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla localizzazione e dall'entità dell'emorragia nonché dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), che sono riferite allo standard attuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime o come percentuale (riferita al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (riferita ad uno standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in un mL di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII si basa sull'osservazione empirica che 1'Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo innalza l'attività plasmatica del fattore VIII dall'1,5% al 2,5% dell'attività normale.

La dose necessaria è determinata utilizzando la seguente formula:

Unità necessarie = peso corporeo (kg) x aumento desiderato di fattore VIII (% o UI/dL) x il reciproco del recupero osservato (cioè 0,5 per un recupero del 2,0%).

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere regolate in base all'efficacia clinica necessaria nel singolo caso.

Nel caso di eventi emorragici sottoelencati, l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente. La tabella seguente può essere utilizzata come guida al dosaggio per gli episodi emorragici e gli interventi chirurgici:

Tabella 1: Guida al dosaggio per gli episodi emorragici e gli interventi chirurgici

Grado dell'emorragia/Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dL)	Frequenza delle dosi (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Emartrosi o emorragie muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale	20 - 40	Ripetere ogni 12-24 ore, per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico sulla base della valutazione del dolore o si è raggiunta la guarigione della ferita
Emartrosi o emorragie muscolari più estesi, o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore, per 3-4 giorni o più, fino a scomparsa del dolore e del deficit funzionale acuto
Emorragie pericolose per la vita	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore, fino alla risoluzione dell'evento
<u>Intervento chirurgico</u>		
Intervento chirurgico minore inclusa l'estrazione dentaria	30 - 60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione
Intervento chirurgico maggiore	80 - 100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a quando non si ha un'adeguata cicatrizzazione della ferita; continuare poi la terapia per almeno altri 7 giorni al fine di mantenere un'attività del fattore VIII del 30-60% (UI/dL)

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine dei sanguinamenti in pazienti affetti da emofilia A severa, le dosi abituali per pazienti adolescenti (età ≥ 12 anni) e adulti sono da 20 a 40 UI di Kovaltry per kg di peso corporeo da due a tre volte alla settimana.

In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli tra le dosi più brevi o dosi più elevate.

Popolazione pediatrica

Uno studio di sicurezza ed efficacia è stato condotto in bambini di età da 0-12 anni (vedere paragrafo 5.1).

Le dosi raccomandate per la profilassi sono di 20-50 UI/kg due volte alla settimana, tre volte alla settimana o a giorni alterni in base alle necessità individuali. Per i pazienti pediatrici di età superiore a 12 anni valgono le stesse raccomandazioni sulla dose previste per gli adulti.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Kovaltry va infuso per via endovenosa nell'arco di 2-5 minuti, in base al volume totale. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 mL/min).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità nota alle proteine di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con Kovaltry.

Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico.

I pazienti devono essere informati sui segni precoci delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock deve essere effettuato il trattamento medico standard per lo shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) il fattore VIII rappresenta una complicanza nota del trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII; tale rischio è maggiore nei primi 50 giorni di esposizione, ma persiste per tutta la vita anche se il rischio non è comune.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitore dipenderà dal titolo dell'inibitore: quelli a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto a quelli ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio (vedere il paragrafo 4.2).

Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un test per determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e dovranno essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e degli inibitori del fattore VIII.

Eventi cardiovascolari

In pazienti con fattori di rischio cardiovascolari, la terapia sostitutiva con fattore VIII può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicanze da catetere

Se è necessario posizionare un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVAD), dev'essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, fra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi nella sede del catetere.

E' fortemente raccomandato che ogni volta che Kovaltry viene somministrato ad un paziente, il nome ed il numero di lotto del prodotto vengano annotati al fine di mantenere il collegamento tra il paziente ed il lotto del medicinale.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni riportate riguardano sia gli adulti, sia i bambini.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state segnalate interazioni tra i prodotti a base di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) e altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione animale con il fattore VIII. A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso del fattore VIII durante la gravidanza.

Quindi, durante la gravidanza il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

Allattamento

Non è noto se Kovaltry sia escreto nel latte materno. L'escrezione negli animali non è stata studiata. Pertanto, il fattore VIII deve essere usato durante l'allattamento solo se chiaramente indicato.

Fertilità

Con Kovaltry non sono stati condotti studi di fertilità sugli animali e i suoi effetti sulla fertilità umana non sono stati stabiliti in studi clinici controllati. Poiché Kovaltry è una proteina sostitutiva del fattore VIII endogeno, non si attendono effetti avversi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Se il paziente dovesse avvertire capogiro o altri sintomi che influenzano la capacità di concentrazione e reazione, si raccomanda di non guidare o utilizzare macchinari fino a quando tali sintomi non si risolvono.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate e, in alcuni casi, possono progredire fino a anafilassi severa (shock incluso).

È possibile lo sviluppo di anticorpi diretti contro le proteine murine e di criceto, con conseguenti reazioni di ipersensibilità.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII (FVIII), incluso Kovaltry, vedere paragrafo 5.1. L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e Preferred Term Level). Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse al farmaco negli studi clinici

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfadenopatia	non comune
	Inibitori del fattore VIII	molto comune (PUP)* non comune (PTP)*
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	non comune
Disturbi psichiatrici	Insonnia	comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	comune
	Capogiro	comune
	Disgeusia	non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	non comune
	Tachicardia sinusale	non comune
Patologie vascolari	Vampate	non comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	comune
	Sensazione di fastidio addominale	comune
	Dispepsia	comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	comune
	Eruzione cutanea***	comune
	Orticaria	comune
	Dermatite allergica	non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	comune
	Reazioni nella sede d'iniezione**	comune
	Sensazione di fastidio al torace	non comune

* La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A severa. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

**Comprende stravaso nella sede d'iniezione, ematoma, dolore nella sede d'infusione, prurito, gonfiore.

***Eruzione cutanea, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea vescicolare.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nei tre studi di fase III: LEOPOLD I, LEOPOLD II, LEOPOLD Kids, un totale di 236 pazienti (193 PTPs, 43 PUPs/MTPs), trattati precedentemente (PTPs), precedentemente non trattati (PUPs) e minimamente trattati (MTPs) ha costituito la popolazione aggregata di sicurezza. Il tempo mediano nello studio clinico per la popolazione di sicurezza aggregata è stato di 558 giorni (intervallo da 14 a 2 436 giorni) con una mediana di 183 giorni di esposizione (ED) (intervallo da 1 a 1 230 ED).

- Le reazioni avverse più frequentemente riportate nella popolazione aggregata sono state piresia, cefalea ed eruzione cutanea.
- Le reazioni avverse più frequenti riportate nei PTP sono state correlate con potenziali reazioni di ipersensibilità, includendo cefalea, piresia, prurito, eruzione cutanea e sensazione di fastidio addominale.
- La reazione avversa più frequente riportata nei PUP/MTP è stata lo sviluppo dell'inibitore del FVIII.

Immunogenicità

L'immunogenicità di Kovaltry è stata valutata nei PTP e nei PUP/MTP.

Durante gli studi clinici con Kovaltry, effettuati in circa 200 pazienti pediatriche e adulti affetti da emofilia A severa (FVIII:C < 1%) con precedente esposizione a concentrati di fattore VIII \geq 50 ED, si è verificato un caso di sviluppo di inibitore a basso titolo transitorio (picco del titolo 1,0 BU/mL) in un PTP di 13 anni dopo 549 ED. Il recupero del Fattore VIII è stato normale (2,7 UI/dL per UI/Kg).

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici non sono state osservate differenze specifiche nelle reazioni avverse (ADR) correlate all'età, ad eccezione dell'inibitore del fattore VIII nei PUP/MTP.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati sintomi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione umano ricombinante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02BD02

Meccanismo d'azione

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand (FvW) è costituito da due molecole (fattore VIII e FvW) con differenti funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al FvW nel sistema circolatorio del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X in fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. Quindi la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione ematica ereditario, legato al sesso, caratterizzato da diminuiti livelli di fattore VIII:C, che si manifesta con emorragie diffuse nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, che insorgono sia spontaneamente sia come risultato di un trauma accidentale o di un intervento chirurgico. Con la terapia sostitutiva si innalzano i livelli plasmatici di fattore VIII, permettendo quindi una temporanea correzione della carenza del fattore stesso e una correzione della tendenza al sanguinamento.

Va sottolineato come il tasso annuo di sanguinamento (ABR) non sia comparabile tra i differenti concentrati di fattore e tra i diversi studi clinici.

Kovaltry non contiene il fattore di von Willebrand.

Effetti farmacodinamici

Il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è prolungato nelle persone affette da emofilia. La determinazione dell'aPTT è un metodo analitico convenzionale *in vitro* per l'attività biologica del fattore VIII. Il trattamento con rFVIII normalizza l'aPTT in modo simile al fattore VIII derivato dal plasma.

Efficacia e sicurezza clinica

Controllo e prevenzione delle emorragie

Sono stati condotti due studi multicentrici, in aperto, di cross-over, non controllati, randomizzati in soggetti adulti/adolescenti con emofilia A severa (< 1%) trattati in precedenza e uno studio multicentrico, in aperto, non controllato in PTP di età < 12 anni (Parte A) e PUP/MTP di età < 6 anni (Parte B) con emofilia A severa.

Nel programma di studio clinico sono stati esposti un totale 247 pazienti (204 PTP e 43 PUP/MTP): 153 pazienti di età \geq 12 anni e 94 pazienti di età < 12 anni. Duecento otto (208) pazienti (174 PTP, 34 PUP/MTP) sono stati trattati per almeno 360 giorni, e 98 di questi (78 PTP, 20 PUP/MTP) per almeno 720 giorni.

Popolazione pediatrica < 12 anni

Parte A: Lo studio pediatrico ha arruolato 51 PTP con emofilia A severa, 26 nel gruppo con età compresa tra 6 e 12 anni e 25 nel gruppo con età < 6 anni, accumulando un numero mediano di 73 ED (intervallo: 37-103 ED). I pazienti sono stati trattati con 2 o 3 infusioni alla settimana o fino a giorni alterni, ad una dose da 25 a 50 UI/kg. Il consumo per la profilassi ed il trattamento dei sanguinamenti, i tassi di sanguinamento annualizzati ed il tasso di successo per il trattamento del sanguinamento sono riportati nella Tabella 3.

Parte B: Un totale di 43 PUP/MTP sono stati arruolati e hanno accumulato una mediana di 46 ED (intervallo da 1 a 55 ED). La dose mediana per il trattamento dei sanguinamenti è stata 40,5 UI/kg in tutti i PUP/MTP e il 78,1% dei sanguinamenti è stato trattato con successo con \leq 2 infusioni. La reazione avversa più frequente nei PUP/MTP è stato lo sviluppo dell'inibitore del Fattore VIII (vedere paragrafo 4.8). Gli inibitori del FVIII sono stati identificati in 23 dei 42 pazienti, con una mediana di 9 EDs (intervallo 4 – 42) al momento del primo riscontro positivo per l'inibitore. Di questi, 6 pazienti hanno sviluppato degli inibitori a basso titolo (\leq 5.0 BU) e 17 pazienti hanno sviluppato degli inibitori ad alto titolo.

Estensione: Dei 94 pazienti trattati, 82 hanno partecipato allo studio di estensione Leopold Kids, 79 pazienti hanno ricevuto il trattamento con Kovaltry e 67 pazienti hanno ricevuto Kovaltry come trattamento di profilassi. Il tempo mediano nello studio di estensione è stato 3,1 anni (intervallo da 0,3 a 6,4 anni), il tempo totale mediano nell'intero studio (studio principale più estensione) è stato 3,8 anni (intervallo da 0,8 a 6,7 anni).

Durante l'estensione dello studio, 67 pazienti su 82 hanno ricevuto Kovaltry come trattamento di profilassi. Nei 67 pazienti in regime di profilassi con Kovaltry sono stati trattati un totale di 472 sanguinamenti. La maggior parte di questi sanguinamenti sono stati trattati con 1-2 infusioni (83,5%) e la risposta al trattamento è stata buona o eccellente nella maggioranza dei casi (87,9%).

Induzione di Immuno Tolleranza (ITI)

I dati sull'ITI sono stati raccolti in pazienti con emofilia A. 11 pazienti con un alto titolo di inibitori hanno ricevuto ITI con diversi regimi di trattamento, da tre volte a settimana fino a due volte al giorno. 5 pazienti hanno completato l'ITI, risultando alla fine dello studio negativi all'inibitore mentre 1 paziente ha avuto un basso titolo (1,2 BU/mL) al momento dell'interruzione.

Tabella 3: Consumo e percentuali globali di successo (pazienti trattati con sola profilassi)

	Bambini piccoli (0 < 6 anni)	Bambini più grandi (6 < 12 anni)	Adolescenti e adulti 12-65 anni			Totale
			Studio 1	Studio 2 somministrazione 2 volte/settimana	Studio 2 somministrazione 3 volte/settimana	
Partecipanti allo studio	25	26	62	28	31	172
Dose/iniezione profilattica, UI/kg p.c. Mediana (min, max)	36 UI/kg (21; 58 UI/kg)	32 UI/kg (22; 50 UI/kg)	31 UI/kg (21; 43 UI/kg)	30 UI/kg (21; 34 UI/kg)	37 UI/kg (30; 42 UI/kg)	32 UI/kg (21; 58 UI/kg)
ABR – tutte le emorragie (mediana, 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)
Dose/iniezione per il trattamento del sanguinamento Mediana (min; max)	39 UI/kg (21; 72 UI/kg)	32 UI/kg (22; 50 UI/kg)	29 UI/kg (13; 54 UI/kg)	28 UI/kg (19; 39 UI/kg)	31 UI/kg (21; 49 UI/kg)	31 UI/kg (13; 72 UI/kg)
Tasso di successo*	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR tasso di sanguinamento annualizzato (*annualized bleed rate*)

Q1 primo quartile; Q3 terzo quartile

p.c. peso corporeo

*Tasso di successo definito come % di emorragie trattate con successo con ≤ 2 infusioni

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico (PK) di Kovaltry è stato valutato in pazienti precedentemente trattati con emofilia A severa dopo somministrazione di 50 UI/kg in 21 soggetti ≥ 18 anni, 5 soggetti ≥ 12 anni e < 18 anni e 19 soggetti < 12 anni d'età.

Un modello di PK di popolazione è stato sviluppato sulla base di tutte le misurazioni disponibili del fattore VIII (ottenute dal campionamento denso di PK e da tutti i campioni di recupero) nei 3 studi clinici, consentendo il calcolo dei parametri di PK per tutti i soggetti inclusi nei vari studi. La Tabella 4 in basso riporta i parametri PK in base al modello di PK di popolazione.

Tabella 4: Parametri PK (media geometrica (%CV)) in base al saggio cromogenico.*

Parametro PK	≥ 18 anni N=109	12-< 18 anni N=23	6-< 12 anni N=27	0-< 6 anni N=24
T _{1/2} (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (UI.h/dL) **	1.858 (38)	1.523 (27)	1.242 (35)	970 (25)
CL (dL/h/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V _{ss} (dL/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

* In base alle stime della PK di popolazione

**AUC calcolata per una dose di 50 UI/kg

Le misurazioni dei parametri PK ripetute dopo 6-12 mesi di trattamento profilattico (trattamento a lungo termine) con Kovaltry non hanno evidenziato variazioni rilevanti delle caratteristiche farmacocinetiche.

In uno studio internazionale condotto in 41 laboratori clinici, la performance di Kovaltry nei saggi FVIII:C è stata valutata e confrontata con quella di un prodotto rFVIII *full length* disponibile in commercio. Per entrambi i prodotti sono stati ottenuti risultati coerenti. Il FVIII:C di Kovaltry può essere misurato nel plasma sia con un saggio di coagulazione *one-stage*, sia con un saggio cromogenico, secondo la pratica abituale del laboratorio.

L'analisi di tutti i recuperi *incrementali* (recovery) registrati nei pazienti precedentemente trattati ha dimostrato per Kovaltry un innalzamento mediano > 2% (> 2 UI/dL) per UI/kg di peso corporeo. Questo risultato è simile ai valori riportati per il fattore VIII derivato dal plasma umano. Non sono state riscontrate variazioni rilevanti nel periodo di trattamento di 6-12 mesi.

Tabella 5: Risultati di recupero incrementale di fase III

Partecipanti allo studio	N=115
Risultati del saggio cromogenico Mediana; (Q1; Q3) (UI/dL / UI/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Risultati del saggio "one-stage" Mediana; (Q1; Q3) (UI/dL / UI/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, genotossicità *in vitro* e tossicità a dosi ripetute a breve termine. Non sono stati condotti studi di tossicità a dosi ripetute per più di 5 giorni, studi di tossicità della riproduzione e studi di carcinogenesi. Studi di questo tipo non sono considerati significativi a causa della produzione di anticorpi contro le proteine umane eterologhe negli animali. Inoltre, il fattore VIII è una proteina endogena ed è noto che non possiede alcun effetto cancerogeno o sulla riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio

Istidina

Glicina (E 640)

Sodio cloruro

Calcio cloruro diidrato (E 509)

Polisorbato 80 (E 433)

Acido acetico glaciale (per correzione di pH) (E 260)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Per la ricostituzione e l'infusione devono essere utilizzati solo i set per infusione forniti, poiché si possono verificare insuccessi del trattamento legati all'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umano ricombinante alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo ricostituzione è stata dimostrata per 3 ore a temperatura ambiente.

Dopo ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Non refrigerare dopo ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino e la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante il periodo di validità complessivo di 30 mesi, il medicinale confezionato può essere mantenuto a una temperatura fino a 25 °C per un periodo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del medicinale termina alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. La nuova data di scadenza dev'essere, quindi, annotata sulla confezione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Ogni singola confezione di Kovaltry contiene:

- un flaconcino con polvere (flaconcino da 10 mL di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma alogenobutilica e chiusura in alluminio)
- una siringa preriempita (3 mL o 5 mL) con 2,5 mL (per 250 UI, 500 UI e 1.000 UI) o 5 mL (per 2.000 UI e 3.000 UI) di solvente (cilindro di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma bromobutilica)
- stantuffo per siringa
- adattatore per flaconcino
- 1 set per l'infusione in vena

Confezioni

- 1 confezione singola
- 1 confezione multipla con 30 confezioni singole

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione sono contenute nel foglio illustrativo fornito con Kovaltry.

Il medicinale ricostituito è una soluzione limpida e incolore.

La polvere di Kovaltry deve essere ricostituita solo con il solvente fornito (2,5 mL o 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili) contenuto nella siringa preriempita ed utilizzando l'adattatore per flaconcino. Il medicinale deve essere preparato per l'infusione in condizioni di asepsi. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non utilizzarlo.

Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. Prima della somministrazione, i farmaci per somministrazione parenterale devono essere esaminati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e cambiamenti di colore. Kovaltry non deve essere usato se si notano particelle visibili o torbidità.

Dopo ricostituzione, la soluzione viene trasferita nuovamente dentro la siringa. Kovaltry deve essere ricostituito e somministrato con i componenti (adattatore per flaconcino, siringa preriempita, set per l'infusione in vena) forniti in ogni confezione.

Prima della somministrazione il medicinale ricostituito deve essere filtrato per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. Per la filtrazione, utilizzare l'adattatore per flaconcino.

Il set per l'infusione in vena fornito con il medicinale non deve essere utilizzato per effettuare un prelievo di sangue, perché contiene un filtro in linea.

Esclusivamente per uso singolo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1076/002 - 1 x (Kovaltry 250 UI - solvente (2,5 mL); siringa pre-riempita (3 mL))
EU/1/15/1076/012 - 1 x (Kovaltry 250 UI - solvente (2,5 mL); siringa pre-riempita (5 mL))
EU/1/15/1076/004 - 1 x (Kovaltry 500 UI - solvente (2,5 mL); siringa pre-riempita (3 mL))
EU/1/15/1076/014 - 1 x (Kovaltry 500 UI - solvente (2,5 mL); siringa pre-riempita (5 mL))
EU/1/15/1076/006 - 1 x (Kovaltry 1000 UI - solvente (2,5 mL); siringa pre-riempita (3 mL))
EU/1/15/1076/016 - 1 x (Kovaltry 1000 UI - solvente (2,5 mL); siringa pre-riempita (5 mL))
EU/1/15/1076/008 - 1 x (Kovaltry 2000 UI - solvente (5 mL); siringa pre-riempita (5 mL))
EU/1/15/1076/010 - 1 x (Kovaltry 3000 UI - solvente (5 mL); siringa pre-riempita (5 mL))
EU/1/15/1076/017 - 30 x (Kovaltry 250 UI - solvente (2,5 mL); siringa pre-riempita (3 mL))
EU/1/15/1076/018 - 30 x (Kovaltry 250 UI - solvente (2,5 mL); siringa pre-riempita (5 mL))
EU/1/15/1076/019 - 30 x (Kovaltry 500 UI - solvente (2,5 mL); siringa pre-riempita (3 mL))
EU/1/15/1076/020 - 30 x (Kovaltry 500 UI - solvente (2,5 mL); siringa pre-riempita (5 mL))
EU/1/15/1076/021 - 30 x (Kovaltry 1000 UI - solvente (2,5 mL); siringa pre-riempita (3 mL))
EU/1/15/1076/022 - 30 x (Kovaltry 1000 UI - solvente (2,5 mL); siringa pre-riempita (5 mL))
EU/1/15/1076/023 - 30 x (Kovaltry 2000 UI - solvente (5 mL); siringa pre-riempita (5 mL))
EU/1/15/1076/024 - 30 x (Kovaltry 3000 UI - solvente (5 mL); siringa pre-riempita (5 mL))

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Febbraio 2016

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA 94710
United States

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).