



אוקטובר 2020

רופא/ה נכבד/ה,
רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון:

Kovaltry 250 IU	קובאלטרי 250 IU
Kovaltry 500 IU	קובאלטר 500 IU
Kovaltry 1000 IU	קובאלטרי 1000 IU
Kovaltry 2000 IU	קובאלטרי 2000 IU

Powder and Solvent for Solution for Injection
Recombinant Human Coagulation Factor VIII (octocog alfa).

אנו מבקשים להודיעכם שהעלון לרופא והעלון לצרכן של התכשיר עודכנו.

ההתוויה המאושרת לתכשיר:

Treatment and prophylaxis of bleeding in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency). Kovaltry can be used for all age groups.

בהודעה זו כלולים העידכונים המהותיים בלבד. בפירוט שלהלן מופיע, מתוך כל פרק ששונה בעלונים, רק המידע שהתעדכן. תוספת טקסט מסומנת בקו תחתון.

העדכונים בעלון לרופא

4.4 Special warnings and precautions for use

Inhibitors

The formation of neutralising antibodies (inhibitors) to factor VIII is a known complication in the management of individuals with haemophilia A. These inhibitors are usually IgG immunoglobulins directed against the factor VIII procoagulant activity, which are quantified in Bethesda Units (BU) per mL of plasma using the modified assay. The risk of developing inhibitors is correlated to the severity of the disease as well as the exposure to factor VIII, this risk being highest within the first 50 ~~20~~ exposure days. ~~Rarely, inhibitors may develop after the first 50 exposure days but continues~~ throughout life although the risk is uncommon.

Cardiovascular events

In patients with existing cardiovascular risk factors, substitution therapy with FVIII may increase the cardiovascular risk. Haemophilic patients with cardiovascular risk factors or diseases may be at the same risk to develop cardiovascular events as non haemophilic patients when clotting has been normalised by treatment with factor VIII. Elevation of factor VIII levels following administration, in particular in those with existing cardiovascular risk factors, might cause a patient to have the same risk for vessel closure or myocardial infarction as for the non haemophilic population. Consequently, patients should be evaluated for cardiac risk factors.

Catheter related complications

If a central venous access device (CVAD) is required, risk of CVAD related complications including local infections, bacteraemia and catheter site thrombosis should be considered. These complications have not been associated with the product itself.



It is strongly recommended that every time that Kovaltry is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the medicinal product.

Sodium content

For 250/500/1000 IU strength

After reconstitution this medicinal product contains 0.081 mmol sodium per vial of reconstituted solution (corresponding to 1.86 mg per vial). This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially 'sodium free'.

For 2000/3000 IU strength

After reconstitution this medicinal product contains 0.156 mmol sodium per vial of reconstituted solution (corresponding to 3.59 mg per vial).

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially 'sodium free'.

4.8 Undesirable effects

Tabulated list of adverse reactions

The table presented below is according to the MedDRA system organ classification (SOC and Preferred Term Level). Frequencies have been evaluated according to the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.



Table 2: Frequency of adverse drug reactions in clinical trials

MedDRA standard System Organ Class	Adverse reactions	Frequency
Blood and lymphatic system disorders	Lymphadenopathy	common
	FVIII inhibition	very common (PUPs)* uncommon (PTPs)*
<u>Immune system disorders</u>	<u>Hypersensitivity</u>	<u>uncommon</u>
<u>Psychiatric disorders</u>	<u>Insomnia</u>	<u>common</u>
<u>Nervous system disorders</u>	<u>Headache, dizziness</u>	<u>common</u>
	<u>Dysgeusia</u>	<u>uncommon</u>
Cardiac disorders	Palpitation, sinus tachycardia	common
<u>Vascular disorders</u>	<u>Flushing</u>	<u>uncommon</u>
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain, abdominal discomfort, dyspepsia	common
<u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u>	<u>Pruritus, rash***, dermatitis allergic</u>	<u>common</u>
	<u>Urticaria</u>	<u>uncommon</u>
General disorders and administration site conditions	Pyrexia, chest discomfort, injection site reactions **	common
<u>Immune system disorders</u>	<u>Hypersensitivity</u>	<u>uncommon</u>
<u>Nervous system disorders</u>	<u>Headache, dizziness</u>	<u>common</u>
	<u>Dysgeusia</u>	<u>uncommon</u>
<u>Psychiatric disorders</u>	<u>Insomnia</u>	<u>uncommon</u>
<u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u>	<u>Pruritus, rash***, dermatitis allergic</u>	<u>common</u>
	<u>Urticaria</u>	<u>uncommon</u>
<u>Vascular disorders</u>	<u>Flushing</u>	<u>uncommon</u>

* Frequency is based on studies with all FVIII products which included patients with severe haemophilia A. PTPs = previously-treated patients, PUPs = previously-untreated patients

** includes injection site extravasation, hematoma, infusion site pain, pruritus, swelling

*** rash, rash erythematous, rash pruritic



Description of selected adverse reactions

The most frequently reported adverse reactions in PTPs were related to potential hypersensitivity reactions, including headache, pyrexia, pruritus, rash, and abdominal discomfort.

Immunogenicity

The immunogenicity of Kovaltry was evaluated in previously treated patients (PTPs).

During clinical trials with Kovaltry in approximately 200 pediatric and adult patients diagnosed with severe hemophilia A (FVIII:C < 1%) with previous exposure to factor VIII concentrates $\geq$ 50 ED, one case of transient low titer inhibitor occurred in the ongoing LEOPOLD Kids Part A extension study.

Paediatric population

In completed clinical studies with 71 paediatric previously treated patients, the frequency, type and severity of adverse reactions in children were found to be similar to those in adults

5.1 Pharmacodynamic properties

Paediatric population <12 years

The paediatric trial enrolled 51 PTPs with severe haemophilia A, 26 subjects in the age group 6-12 years and 25 subjects in the age group <6 years having accumulated a median number of 73 EDs (range: 37 to 103 EDs). Subjects were treated with 2 or 3 injections per week or up to every other day at a dose of 25 to 50 IU/kg. Consumption for prophylaxis and treatment of bleeds, annualised bleed rates and success rate for bleed treatment are presented in Table 3

העדכונים בעלון לצרכן:

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל אוקטוקוג אלפא או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה. לרשימת המרכיבים הלא פעילים, ראה סעיף 6 "מידע נוסף" וסוף סעיף 2 "לפני השימוש בתרופה".
- אתה רגיש (אלרגי) לחלבונים שמקורם מעכבר או מאוגר.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

- נדרשת זהירות מיוחדת בשימוש בקובאלטרי וכן עליך להיוועץ ברופא או ברוקח אם:
- הדימום שלך אינו נשלט על-ידי המינון הרגיל של קובאלטרי הנלקח על ידך. היווצרות של מעכבים (נוגדנים) הינו סיבוך מוכר שעלול להתרחש במהלך הטיפול בכל תכשירי פקטור VIII. מעכבים אלו, בייחוד ברמות גבוהות, ובתלות בחומרת המחלה, מונעים מהטיפול להשפיע כמו שצריך. סיכון זה גבוה במהלך 50 ימי החשיפה הראשונים מטופלים הנוטלים קובאלטרי נדרשים להיות אתה או ילדך במעקב קפדני אחר התפתחות מעכבים אלו. אם הדימום שלך או של ילדך לא נשלט עם קובאלטרי, ספר לרופא שלכם מיד.
 - נאמר לך שאתה הנך סובל ממחלת לב מאומתת או נמצא בסיכון לחלות במחלת לב.



(3) כיצד תשתמש בתרופה?

מספר היחידות של פקטור קרישה VIII מתבטא ביחידות בינלאומיות (IU).

(4) תופעות לוואי

- תופעת הלוואי החמורה ביותר היא תגובה אלרגית אשר עלולה להיות הלם אנאפילקטי (תגובה אלרגית חמורה, לא שכיחה, המשפיעה על לחץ הדם ועל הנשימה). אם מופיעה תגובה אלרגית או תגובה אנאפילקטית, הפסק מיידית את ההזרקה/העירוי ודבר מיד עם הרופא שלך. הופעה של כל אחד מן התסמינים הבאים בעת ההזרקה/ עירוי עלולה להיות סימן אזהרה מוקדם של תגובה אלרגית או אנאפילקטית:
- לחץ בחזה/ תחושת חולי כללית
 - סחרחורת
 - תחושת עילפון בעת עמידה המעידה על ירידה קלה בלחץ הדם שיתכן שתגרום לך להרגיש עילפון בעת עמידה
 - בחילה

תופעות לוואי נוספות

- תופעות לוואי שכיחות (common) - תופעות שמופיעות בעד 1 מתוך 10 משתמשים
- הגדלה של בלוטות לימפה (נפיחות מתחת לעור בצוואר, בית- השחי או במפשעה)
 - דפיקות לב (תחושה שהלב פועם חזק, מהר או באופן לא סדיר)
 - קצב לב מהיר
 - כאב בטן או אי נוחות בבטן
 - קשיי עיכול
 - חום
 - כאב או אי נוחות זמנית
 - תגובות מקומיות במקום בו הוזרקה התרופה (כגון: דימום מתחת לעור, גרד עז, נפיחות, תחושת בעירה, אודם זמני)
 - כאב ראש
 - סחרחורת
 - קשיי שינה הידרדרות
 - פריחה/ פריחה מגרדת

תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) - תופעות שמופיעות בעד 1 מתוך 100 משתמשים

- ~~תגובה אלרגית כולל תגובה אלרגית חמורה פתאומית~~
- טעם מוזר בפה
 - סרפדת (פריחה מגרדת)
 - הסמקה (אדמומיות של הפנים)

העלון לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp>

ניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת באייר ישראל, רח' החרש 36 הוד השרון, טלפון: 09-7626700

בברכה,
באייר ישראל