

## Kovaltry-valmisteen (oktokogialfa) riskienhallintasuunnitelman yhteenveto

Tämä on Kovaltry-valmisteen riskienhallintasuunnitelman (RMP) yhteenveto, jossa esitetään toimenpiteet, joiden avulla varmistetaan, että Kovaltry-valmistetta käytetään mahdollisimman turvallisesti. Lisätietoa riskienhallintasuunnitelmien yhteenvetoista löytyy [täältä](#).

Tätä riskienhallintasuunnitelman yhteenvetoa tulisi lukea yhdessä Kovaltry-valmistetta koskevan Euroopan julkisen arviointilausunnon (EPAR) yhteenvedon ja Kovaltry-valmisteen tuoteinformaation kanssa. Nämä ovat saatavissa Kovaltry-valmisteen [EPAR-sivulta](#).

### Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Kovaltry-valmistetta käytetään verenvuodon hoitoon ja ehkäisyyn kaiken ikäisillä hemofilia A:ta sairastavilla potilailla. Hemofilia A on verenvuotosairaus, joka johtuu hyytymistekijä VIII:n puutteesta. Hyytymistekijä VIII on yksi veren hyytymiseen osallistuvista proteiineista. Potilaat, jotka sairastavat hemofilia A:ta, ovat normaalia alttiimpia verenvuodoille ja heillä voi esiintyä sisäistä verenvuotoa niveliin, lihaksiin ja sisäelimiin.

Hemofilia A johtuu viallisesta geenistä X-kromosomissa. Tämä ilmenee todennäköisemmin miehillä, koska miehillä on vain yksi X-kromosomi.

Hemofilia A:ta voi esiintyä kaikilla roduilla ja kaikissa etnisissä ryhmissä. Noin kahdella kolmesta potilaasta hemofilia A on periytynyt, kun taas muissa tapauksissa sairaus saa alkunsa spontaanista mutaatiosta (muutos geenissä). Maailmanlaajuisesti arvioituna yksi lapsi 10 000:sta syntyy sairastaen hemofilia A:ta.

### Yhteenveto hoidon hyödyistä

Kovaltry-valmiste sisältää vaikuttavana aineena oktokogialfaa, joka korvaa puuttuvaa ihmisen hyytymistekijä VIII:aa. Kovaltry-valmisteen teho verenvuodon ehkäisyssä ja hoidossa on osoitettu päätutkimuksessa, johon osallistui 62 potilasta. Potilaat olivat iältään vähintään 12-vuotiaita, heillä oli vaikea hemofilia A ja he olivat aiemmin saaneet hoitoa muilla hyytymistekijä VIII -valmisteilla. Kovaltry-hoidon aikana ilmenneiden vuotojen lukumäärä oli keskimäärin 3,8 vuotoa vuodessa (lähinnä niveliin). Ennen Kovaltry-hoitoa vuotoja oli keskimäärin 6,9 vuodessa. Vastaavia tuloksia saatiin potilailla, jotka jatkoivat lääkkeen käyttöä alkuperäisen tutkimuksen loppumisen jälkeen.

Noin 70 prosenttia ilmenneistä vuototapahtumista saatiin hallintaan yhdellä Kovaltry-injektiolla, ja lisäksi noin 15 prosentissa vuotoista saatiin vaste toisella injeksiolla. Vastetta pidettiin hyvänä tai erinomaisena noin 80 prosentissa tapauksista. Tutkimuksen aikana 12 potilasta tarvitsi suuren leikkauksen, ja potilaiden lääkärit arvioivat myös verenhukan hallinnan hyväksi tai erinomaiseksi.

Toiseen tutkimukseen osallistui 51 alle 12-vuotiasta lasta, jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa muilla hyytymistekijä VIII -valmisteilla. Myös heillä oli keskimäärin 3,8 vuotoa vuodessa (lähinnä vammojen yhteydessä) Kovaltry-hoidon aikana. Hoitovastetta pidettiin hyvänä tai erinomaisena noin 90 prosentissa tapauksista.

Yhden tukevan tutkimuksen tiedot vahvistivat myös, että ennaltaehkäisevästä Kovaltry-hoidosta oli hyötyä verenvuotojen määrän vähentämisessä.

## Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Kovaltry-valmisteen kliinisissä lääketutkimuksissa ei ollut mukana naisia, iäkkäitä tai lievää tai keskivaikkea hemofiliaa sairastavia potilaita. Ei ole olemassa näyttöä, joka viittaisi siihen, että Kovaltry-valmiste vaikuttaisi poikkeavalla tavalla näillä potilasryhmillä.

## Yhteenveto turvallisuustiedoista

### Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Vasta-aineiden muodostus lääkevalmistetta kohtaan, mikä vähentää tekijä VIII:n vaikutusta (tekijä VIII inhibiittorit)	Neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittorit) muodostus tekijä VIII:lle on tunnettu hemofilia A:n hoitokomplikaatio. Jos inhibiittoreita muodostuu, ei lääke mahdollisesti estä verenvuotoja kunnolla. Inhibiittoreiden taso mitataan verikokeella. Riski inhibiittoreiden kehittymiseen liittyy jo annettuun tekijä VIII:n määrään ja geneettisiin tekijöihin. Riski on suurin ensimmäisten 20 tekijä VIII:n altistuspäivän (hoidon) aikana. Inhibiittoreita kehittyy harvoin 100 altistuspäivän jälkeen. Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt inhibiittoreiden kehittymistä ja aiempi hoito on kestänyt yli 100 päivää, on havaittu inhibiittoreiden uudelleen esiintymistä vaihdettaessa toisesta hyytymistekijä VIII -valmisteesta toiseen.	Potilaita tulee seurata huolellisesti inhibiittoreiden kehittymisen varalta asianmukaisen kliinisen seurannan ja laboratoriotestien avulla. Jos potilaalla on inhibiittoreita, on lääkärin säädettävä Kovaltry-valmisteen annostusta kliinisen vasteen ja plasman faktori VIII -aktiivisuuden mukaan. Muita hoitovaihtoehtoja voidaan joutua harkitsemaan potilailla, joilla inhibiittoripitoisuus on korkea.
Yliherkkyys ja allergiset reaktiot	Kuten kaikilla suomenlaisesti annettavilla proteiini-valmisteilla, allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia ja joissain tapauksissa voivat vakavampiin reaktioihin kuten sokkiin. Kovaltry-valmisteen myyntilupaan tähtäävissä tutkimuksissa allergiset reaktiot olivat melko harvinaisia (esiintynyt alle yhdellä potilaalla sadasta). Tutkimusten aikana yhdellekään potilaalle ei kehittynyt merkkejä kliinisesti merkitsevästä vasta-aineiden muodostumisesta hamsterin proteiinille. Kuitenkin tähän liittyviä yliherkkyysreaktioita saattaa esiintyä joillain altistuneilla potilailla.	Potilaita on ohjeistettava, että ahdistava tunne rinnassa, huimaus (mukaan lukien istumasta tai makuulta noususta), nokkosihottuma, kutiseva ihottuma (urtikaria), hengityksen vinkuminen ja huonovointisuus tai huimaus voivat olla varhaisia merkkejä yliherkkydestä tai anafylaktisesta reaktiosta. Jos allerginen tai anafylaktinen reaktio ilmenee, tulee injektio/infuusio lopettaa välittömästi ja potilaan tulee ottaa yhteyttä lääkäriin. Sokkia ja muita oireita tulee hoitaa tavanomaisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

### Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Verisuonitukosten aiheuttamat vaikutukset sydämeen ja verenkiertoon (kardiovaskulaariset/ tromboogeeniset tapahtumat)	Hemofiliapotilailla, joilla on myös sydän- ja verenkiertotapahtumien kuten sydäninfarktin ja aivohalvauksen riskitekijöitä, on normaalisti alhaisempi riski kardiovaskulaarisiin tapahtumiin, koska heillä veren hyytyminen on heikentynyt. Kuitenkin, koska Kovaltry-valmiste lisää veren hyytymistä normaalille tasolle, hoidetuilla potilailla kardiovaskulaaristen tapahtumien riski kasvaa hemofiliaa sairastamattomien tasolle. Tämän seurauksena potilaita tulee seurata kardiovaskulaaristen riskitekijöiden varalta (esimerkiksi tupakointi, lihavuus, korkea verenpaine ja diabetes).
Lääkitysvirhe/ sekaannus valmisteen vahvuudesta	Kovaltry-valmistetta on saatavilla viidessä eri vahvuudessa. Vaikka yhtään virhettä lääkityksessä ei havaittu tutkimuksissa ja toimiin virheen riskin pienentämiseksi on ryhdytty (valmisteyhteenvedossa, pakkausmerkinnöissä ja pakkauksessa), virheen tai sekaannuksen mahdollisuutta ei täysin voida poissulkea.

### Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Riskit naisille mukaan lukien raskaana olevat ja imettävät naiset	Koska hemofilia A:n esiintyminen naisilla on harvinaista, ei kokemusta tekijä VIII:n käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ole. Siksi tekijä VIII:aa tulisi käyttää raskauden aikana vain silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä. Tietoa Kovaltry-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole. Koska Kovaltry on luonnollisen tekijä VIII -proteiinin muoto, sillä ei odoteta olevan haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen.
Riskit potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta (vakava maksan vajaatoiminta)	Potilaita, joilla on maksasairauksia kuten C-hepatiitti ja krooninen hepatiitti oli mukana Kovaltry-tutkimuksissa. Kuitenkin potilaat, joilla oli aktiivinen maksasairaus (määritelmä: maksaentsyymit yli 5 kertaa suuremmat kuin normaaliarvon yläraja [ULN] ikäryhmällä 12 vuoteen asti ja sairaushistoria, maksaentsyymit yli 5 kertaa ULN tai vakava maksasairaus ikäryhmällä 12-65 vuotta) poissuljettiin tutkimuksesta ja sen vuoksi tietoa näistä potilaista ei ole saatavilla.
Riskit aiemmin hoitamattomilla potilailla	Potilailla, joille annetaan tekijä VIII -valmisteita, on suurentunut inhibiittoreiden kehittymisen riski hoidon ensimmäisten 20 päivän ajan (katso kohta <i>Vasta-aineiden muodostus lääkevalmistetta kohtaan, mikä vähentää tekijä VIII:n vaikutusta</i> ). Kovaltry-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomilla potilailla tutkitaan käynnissä olevassa tutkimuksessa.
Riskit iäkkäillä potilailla	Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana 65-vuotiaita tai vanhempia potilaita. Muiden tekijä VIII -valmisteiden käyttöön liittyen ei kuitenkaan ole ilmennyt eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä. Kuten kaikkien tekijä VIII -hoitoa saavien potilaiden, myös iäkkäiden potilaiden, annostus tulee säätää yksilöllisen tarpeen mukaisesti.

## Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia. Valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat osa lääkkeen tuotetietoja. Kovaltry-valmisteen tuotetiedot ovat saatavilla [Kovaltry-valmisteen EPAR-sivulla](#).

Tällä lääkevalmisteella ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

## Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

### *Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista*

<b>Tutkimus (tutkimuksen numero)</b>	<b>Tavoitteet</b>	<b>Käsiteltävät turvallisuuden tai tehoon liittyvät seikat</b>	<b>Tila</b>	<b>Väli ja loppuraporttien aikataulu</b>
13400: Leopold Kids B-osa	Kovaltry-valmisteen turvallisuutta ja tehoa selvittävä tutkimus aikaisemmin hoitamattomilla potilailla	Tekijä VIII:n vasta-aineiden muodostus  Yliherkkyys ja allergiset reaktiot  Riskit aikaisemmin hoitamattomilla potilailla  Teho aikaisemmin hoitamattomilla potilailla	Käynnissä	2018
13400: Leopold Kids jatkotutkimus	Kovaltry-valmisteen pitkäaikaiskäytön tutkimus (vähintään 100 päivän altistus)	Tekijä VIII:n vasta-aineiden muodostus  Yliherkkyys ja allergiset reaktiot  Pitkäaikaishoidon tehokkuus lapsille	Käynnissä	2020

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli ja loppuraporttien aikataulu
16817: Leopold IV	Kovaltry- valmisteen turvallisuutta ja tehoa selvittävä tutkimus Kiinasta kotoisin olevilla lapsipotilailla	Tekijä VIII:n vasta-aineiden muodostus  Yliherkkyys ja allergiset reaktiot  Tehokkuus Kiinasta kotoisin olevilla lapsipotilailla	Suunnitteilla	2021
14149: EUHASS- rekisteristä valikoitujen haittatapahtumien arviointi (European Haemophilia Safety Surveillance)	Ensisijaiset tavoitteet ovat:  luoda turvallisuusseurant ajärjestelmä, jonka avulla voidaan tarkkailla hemofiliapotilaiden hoidon turvallisuutta  kehittää ja ylläpitää tietokantaa eurooppalaisista hemofiliakeskuksi sta  luoda Euroopanlaajuinen ilmoitusjärjestelmä (Rapid Alert System) hemofiliapotilaita hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille odottamattomista vakavista haittatapahtumista ilmoittamiseen	Tekijä VIII:n vasta-aineiden muodostus  Yliherkkyys ja allergiset reaktiot  Kardiovaskulaar- iset/ trombogeeniset tapahtumat  Riskit potilailla, joilla on vakava maksan toimintahäiriö  Riskit aikaisemmin hoitamattomilla potilailla  Riskit iäkkäillä potilailla > 65- vuotiaat	Suunnitteilla	Päivitys annetaan jokaisen vuosittaisen lääkevalmisteen arvioinnin yhteydessä (määräaikainen riski-hyötysuhteen arviointiraportti PBRER) ja kun väliraportti tai lopulliset tulokset ovat myyntiluvan haltijan saatavilla

Study/activity (including study number)	Objectives	Safety concerns /efficacy issue addressed	Status	Planned date for submission of (interim and) final results
15689: PedNet-rekisteristä valikoitujen haittatapahtumien arviointi (Pediatric Network)	PedNet-rekisteri sisältää potilaita, joilla on vakava (vähemmän kuin 1 % normaalista tekijä VIII -tasosta , keskivaikea (1-5 %) ja lievä (5-25 %) hemofilia A ja B. Rekisteriin kirjataan tiedot potilaan hoidosta diagnoosista eteenpäin standardoidussa muodossa	Tekijä VIII:n vasta- aineiden muodostus  Riskit aikaisemmin hoitamattomilla potilailla	Suunnitteilla	Päivitys annetaan jokaisen vuosittaisen määräaikaisen riski-hyötysuhteen arviointiraportin (PBRER) yhteydessä ja kun väliraportti tai lopulliset tulokset ovat myyntiluvan haltijan saatavilla

### ***Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset***

Leopold Kids B-osa ja Leopold Kids -jatkotutkimus ovat myyntiluvan myöntämisen ehtona.

### **Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä**

#### ***Merkittävät muutokset riskienhallintasuunnitelmaan***

Ei sovellettavissa.

Yhteenveto on päivitetty edellisen kerran tammikuussa 2016.