

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alhemo 15 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru  
Alhemo 60 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru  
Alhemo 150 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru  
Alhemo 300 mg/3 ml injekční roztok v předplněném peru

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Alhemo 15 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg koncizumabu\*.  
Jedno předplněné pero obsahuje 15 mg koncizumabu v 1,5 ml roztoku (10 mg/ml).

### Alhemo 60 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Jeden ml roztoku obsahuje 40 mg koncizumabu\*.  
Jedno předplněné pero obsahuje 60 mg koncizumabu v 1,5 ml roztoku (40 mg/ml).

### Alhemo 150 mg/1,5 ml injekční roztok v předplněném peru

Jeden ml roztoku obsahuje 100 mg koncizumabu\*.  
Jedno předplněné pero obsahuje 150 mg koncizumabu v 1,5 ml roztoku (100 mg/ml).

### Alhemo 300 mg/3 ml injekční roztok v předplněném peru

Jeden ml roztoku obsahuje 100 mg koncizumabu\*.  
Jedno předplněné pero obsahuje 300 mg koncizumabu v 3 ml roztoku (100 mg/ml).

\*Koncizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG4 vyrobená pomocí technologie rekombinantní DNA v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirá až mírně opalizující, bezbarvá až nažloutlá tekutina, prakticky bez viditelných částic, které mohou obsahovat průsvitné až bílé proteinové částice.

Izotonický roztok s pH přibližně 6.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Alhemo je indikován k rutinní profylaxi krvácení u pacientů s:

- hemofilii A (vrozený deficit faktoru VIII) s inhibitory FVIII a ve věku 12 let a více.
- hemofilii B (vrozený deficit faktoru IX) s inhibitory FIX a ve věku 12 let a více.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a monitorována pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie anebo krvácivých poruch.

##### Dávkování

Léčba má být zahájena ve stavu bez krvácení.

Léčba rFVIIa má být ukončena nejméně 12 hodin před zahájením léčby koncizumabem a léčba aPCC má být ukončena nejméně 48 hodin před zahájením léčby.

Doporučený režim dávkování je

- 1. den: jednorázová nasycovací dávka 1 mg/kg.
- 2. den a do individuálního nastavení udržovací dávky (viz níže): dávkování 0,20 mg/kg jednou denně.
- 4 týdny po zahájení léčby: měření plazmatické koncentrace koncizumabu před podáním další plánované dávky. Měření musí být provedeno pomocí validovaného diagnostického testu *in vitro*.
- Jakmile je k dispozici výsledek plazmatické koncentrace koncizumabu: je nastavena individuální udržovací dávka na základě koncentrace koncizumabu v plazmě, jak je uvedeno níže v tabulce 1.

**Tabulka 1 Individuální udržovací dávka založená na plazmatické koncentraci koncizumabu**

Koncentrace koncizumabu v plazmě	Dávka přípravku Alhemo jednou denně
< 200 ng/ml	0,25 mg/kg
200–4 000 ng/ml	0,20 mg/kg
> 4 000 ng/ml	0,15 mg/kg

Individuální nastavení udržovací dávky má být provedeno co nejdříve (po získání výsledku plazmatické koncentrace koncizumabu) a doporučeno nejpozději 8 týdnů po zahájení léčby. Další měření plazmatické koncentrace koncizumabu lze provést po 8 týdnech ve stejné udržovací dávce podle zdravotního stavu pacienta. To má být zvaženo například v případě, že se u pacienta vyskytnou zvýšená frekvence krvácení, velká změna tělesné hmotnosti, vynechání dávky před stanovením udržovací dávky nebo dojde ke vzniku komorbidit, což může vést k nárůstu celkového rizika tromboembolie.

Vzhledem k tomu, že se koncizumab dává podle tělesné hmotnosti (mg/kg), je důležité přepočítat dávku (mg), pokud se tělesná hmotnost změní.

##### *Výpočet dávky*

Dávka (v mg) se vypočítá následovně:

Tělesná hmotnost pacienta (kg) × dávka (1; 0,15; 0,20 nebo 0,25 mg/kg) = celkové množství (mg) koncizumabu, které má být podáno.

Dávka se nastavuje v přírůstcích

- 0,1 mg na předplněném peru 15 mg/1,5 ml (modré),
- 0,4 mg na předplněném peru 60 mg/1,5 ml (hnědé) a
- 1,0 mg na předplněných perech 150 mg/1,5 ml a 300 mg/3 ml (zlaté).

Vypočítaná dávka se zaokrouhlí na nejbližší injekční dávku na peru. Lékař nebo zdravotní sestra musí pacientovi pomoci při zaokrouhlování a identifikaci vhodné injekční dávky na peru. V ideálním případě má být pacientům předepsáno pero, kterým lze podat požadovanou denní udržovací dávku

v jedné injekci. Nejbližší injekční dávku lze identifikovat otáčením voliče dávky na peru nebo ji lze vypočítat následovně:

Vydělte celkovou dávku v mg dávkou přírůstku.

Zaokrouhlete na nejbližší celé číslo.

Vynásobte dávkou přírůstku.

Příklady:

Tělesná hmotnost pacienta je 42 kg, udržovací dávka je 0,15 mg/kg.

1. den: podání nasycovací dávky 1 mg/kg:

- $42 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} = 42 \text{ mg}$  koncizumabu

2. den a do individuálního nastavení udržovací dávky s dávkováním 0,20 mg/kg:

- $42 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 8,4 \text{ mg}$  koncizumabu

Udržovací dávka:

- $42 \text{ kg} \times 0,15 \text{ mg/kg} = 6,3 \text{ mg}$  koncizumabu

Pacientovi má být podáno 6,3 mg koncizumabu předplněným perem o objemu 60 mg/1,5 ml, aby byla zajištěna nejdelší doba použití pera (dny) pro tělesnou hmotnost tohoto pacienta.

Identifikace nejbližší injekční dávky:

- $6,3 \text{ mg}$  děleno  $0,4 \text{ mg/přírůstek} = 15,75$  přírůstků
- $15,75$  přírůstků se zaokrouhlí na  $16$  přírůstků
- $16$  násobeno  $0,4 \text{ mg/přírůstek} = 6,4 \text{ mg}$

$6,4 \text{ mg}$  je dávka, kterou lze nastavit na předplněném peru o objemu  $60 \text{ mg}/1,5 \text{ ml}$  a jedná se o injekční dávku nejbližší k  $6,3 \text{ mg}$ .

Tělesná hmotnost pacienta je 67 kg, udržovací dávka je 0,2 mg/kg.

1. den: podání nasycovací dávky 1 mg/kg:

- $67 \text{ kg} \times 1 \text{ mg/kg} = 67 \text{ mg}$  koncizumabu

2. den a do individuálního nastavení udržovací dávky s dávkováním 0,20 mg/kg:

- $67 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 13,4 \text{ mg}$  koncizumabu

Udržovací dávka:

- $67 \text{ kg} \times 0,20 \text{ mg/kg} = 13,4 \text{ mg}$  koncizumabu

Pacientovi má být podáno  $13,4 \text{ mg}$  koncizumabu předplněným perem o objemu  $300 \text{ mg}/3 \text{ ml}$ , aby byla zajištěna nejdelší doba použití pera (dny) pro tělesnou hmotnost tohoto pacienta.

Identifikace nejbližší injekční dávky:

- $13,4 \text{ mg}$  děleno  $1,0 \text{ mg/přírůstek} = 13,4$  přírůstků
- $13,4$  přírůstků se zaokrouhlí na  $13$  přírůstků
- $13$  násobeno  $1,0 \text{ mg/přírůstek} = 13,0 \text{ mg}$

$13 \text{ mg}$  je dávka, kterou lze nastavit na předplněném peru o objemu  $300 \text{ mg}/3 \text{ ml}$  a jedná se o injekční dávku nejbližší k  $13,4 \text{ mg}$ .

*Volba síly a objemu přípravku*

Na základě technických vlastností jsou předplněná pera přípravku Alhemo vhodná pro následující rozsahy tělesné hmotnosti:

Pro pacienty s denní dávkou 0,15 mg/kg tělesné hmotnosti

Síla přípravku	Tělesná hmotnost	Přírůstek dávky	Maximální dávka na injekci
15 mg / 1,5 ml	5–53 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg / 1,5 ml	19–213 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg / 1,5 ml	47 kg a více	1,0 mg	80 mg
300 mg / 3 ml	73 kg a více	1,0 mg	80 mg

Pro pacienty s denní dávkou 0,20 mg/kg tělesné hmotnosti

Síla přípravku	Tělesná hmotnost	Přírůstek dávky	Maximální dávka na injekci
15 mg / 1,5 ml	4–40 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg / 1,5 ml	14–160 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg / 1,5 ml	35 kg a více	1,0 mg	80 mg
300 mg / 3 ml	55 kg a více	1,0 mg	80 mg

Pro pacienty s denní dávkou 0,25 mg/kg tělesné hmotnosti

Síla přípravku	Tělesná hmotnost	Přírůstek dávky	Maximální dávka na injekci
15 mg / 1,5 ml	3–32 kg	0,1 mg	8 mg
60 mg / 1,5 ml	11–128 kg	0,4 mg	32 mg
150 mg / 1,5 ml	28 kg a více	1,0 mg	80 mg
300 mg / 3 ml	44 kg a více	1,0 mg	80 mg

Pokud je na základě rozsahu tělesné hmotnosti možné použít více per přípravku Alhemo, má se vybrat pero s nejvyšší silou přípravku. Pero s vyšší silou obsahuje více dávek, které lze podat, což umožňuje pero používat více dní.

#### *Délka léčby*

Přípravek Alhemo je určen k dlouhodobé profylaktické léčbě.

#### *Vynechaná dávka*

Koncizumab lze podat kdykoli během dne.

Je důležité, aby každý pacient dodržoval své denní dávkování. Dodržování pokynů je obzvláště důležité během prvních 4 týdnů, aby bylo zajištěno správné stanovení udržovací dávky na základě plazmatické koncentrace koncizumabu ve 4. týdnu (viz bod 4.2 Dávkování). Je třeba, aby pacienti, kteří vynechali dávku před stanovením udržovací dávky, co nejdříve obnovili léčbu počáteční dávkou 0,2 mg/kg denně a informovali svého zdravotnického pracovníka.

#### *Vynechané dávky po stanovení udržovací dávky*

Následující pokyny pro dávkování platí **POUZE** v případě, že pacient zapomněl nebo zanedbal podání své udržovací dávky jednou denně.

- 1 vynechaná denní dávka: pacient má pokračovat v denní udržovací dávce bez dodatečné dávky.
- 2 až 6 vynechaných po sobě jdoucích denních dávek: pacient si má podat denní dávku dvakrát (jako dvě samostatné injekce, každá odpovídající denní dávce) a poté pokračovat v podávání denní udržovací dávky následující den.
- 7 nebo více vynechaných po sobě jdoucích denních dávek: Pacient musí ihned kontaktovat svého lékaře. Pacient možná bude muset dostat novou nasycovací dávku, než

bude pokračovat v denní udržovací dávce následující den, po pečlivém zvážení klinického obrazu.

V případě pochybností má pacient kontaktovat svého lékaře.

### Zvládání průlomového krvácení

V případě průlomového krvácení se nemá provádět žádná úprava dávky přípravku Alhemo.

Lékaři musí s pacientem anebo pečovatelem probrat dávku a rozpis používání bypassových přípravků, pokud je to nutné během profylaxe koncizumabem.

Léčba bypassovými přípravky (např. rFVIIa nebo aPCC) může být použita pro průlomové krvácení, dávka a trvání budou záviset na místě a závažnosti krvácení.

U lehkých a středně těžkých krvácení, která vyžadují další léčbu bypassovými přípravky (např. rFVIIa nebo aPCC), se doporučuje nejnižší schválená dávka a interval dávek, jak je uvedeno ve schválené příbalové informaci. Kromě toho se u aPCC doporučuje maximální dávka 100 U/kg tělesné hmotnosti během 24 hodin.

U závažných krvácení se doporučuje dodržovat dávkovací schéma uvedené ve schválené příbalové informaci pro konkrétní přípravek na základě klinického posouzení.

### *Opatření v perioperačním prostředí*

V případě menších chirurgických výkonů není nutná úprava dávky přípravku Alhemo.

Před velkým chirurgickým výkonem se doporučuje konzultace s lékařem, který má zkušenosti s léčbou hemofilie anebo krvácivých poruch. Vzhledem k tomu, že existují jen omezené klinické zkušenosti s používáním koncizumabu během velkých chirurgických výkonů, obecně se doporučuje 4 dny před plánovaným velkým chirurgickým výkonem přerušit léčbu koncizumabem. Léčba koncizumabem má být obnovena 10–14 dní po operaci se stejnou udržovací dávkou bez nové nasycovací dávky, s ohledem na celkový klinický obraz pacienta.

Kritéria pro velký chirurgický výkon jsou jakýkoli invazivní operační zákrok, který vyžaduje  $\geq 3$  dávky léčby bypassovými přípravky anebo pokud nastane jedna nebo více z následujících situací:

- Vstup do tělní dutiny
- Vstup přes mezenchymální bariéru (např. pleura, peritoneum nebo dura mater)
- Vstup přes fascii
- Odstranění orgánu
- Chirurgický výkon měnící normální anatomii

### *Indukce imunitní tolerance (ITI)*

Bezpečnost a účinnost souběžného použití s koncizumabem u pacientů, kteří podstupují ITI, desenzibilizační strategii s cílem eradikace inhibitoru, nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Pokud se zvažuje pokračování nebo zahájení léčby koncizumabem během ITI, je třeba pečlivě posoudit potenciální přínosy a rizika.

### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku  $\geq 65$  let se nedoporučuje provádět žádné úpravy dávky (kromě individuálního nastavení udržovací dávky). U pacientů ve věku 65 let a starších nejsou dostupné žádné údaje. Další informace naleznete v bodě 5.2.

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučují žádné úpravy dávky (kromě individuálního nastavení udržovací dávky). U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin jsou k dispozici omezené nebo žádné údaje, viz bod 5.2.

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater se nedoporučují žádné úpravy dávky (kromě individuálního nastavení udržovací dávky). U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici omezené nebo žádné údaje, viz bod 5.2.

### *Pediatrická populace*

Účinnost a bezpečnost přípravku Alhemo u dětí ve věku < 12 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Přípravek Alhemo je určen pouze k subkutánnímu podání.

Koncizumab se dodává v předplněném peru připraveném k aplikaci. Jehly nejsou součástí balení, viz bod 6.5.

Koncizumab má být podáván jednou denně, kdykoli během dne. Není nutné dodržovat stejný čas každý den.

Koncizumab může aplikovat pacient, zdravotnický pracovník nebo jej může podávat pečovatel poté, co absolvuje příslušné školení a přečte si návod k použití.

Koncizumab má být podáván subkutánní injekcí do břicha nebo stehna se změnou místa vpichu každý den. Subkutánní injekce se nesmí podávat do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá nebo tvrdá, či v oblastech, kde jsou mateřská znaménka nebo jizvy.

Pro každou injekci má být vždy použita nová jehla.

Každé předplněné pero Alhemo je určeno k použití jedním pacientem. Předplněné pero přípravku Alhemo nesmí být sdíleno více pacienty, ani po výměně jehly.

Podrobné pokyny k podávání léčivého přípravku viz bod 6.6 a příbalová informace.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### Hypersenzitivní reakce

Alergické hypersenzitivní reakce se u koncizumabu vyskytly během prvních týdnů léčby, včetně hospitalizace a trvalého ukončení léčby. Pacienti musí být informováni o známkách akutních hypersenzitivních reakcí.

Pokud se objeví příznaky hypersenzitivity, pacient má být poučen, aby přípravek Alhemo přestal používat a kontaktoval lékaře, který má zajistit vhodnou léčbu.

### Imunogenita

Tvorba neutralizačních protilátek proti koncizumabu, pozorovaná u některých pacientů, nevedla ke ztrátě účinnosti (viz bod 5.1). Pacienti s klinickými známkami ztráty účinnosti (např. zvýšený výskyt příhod průlomového krvácení) však mají být vyšetřeni k posouzení etiologie a v případě podezření na neutralizační protilátky proti koncizumabu je třeba zvážit další terapeutické možnosti.

### Tromboembolické příhody

V klinických studiích s koncizumabem byly hlášeny případy nefatálních arteriálních a venózních tromboembolických příhod. Tyto případy se vyskytovaly u pacientů s více rizikovými faktory, včetně vysokých nebo častých dávek léčby průlomového krvácení (viz bod 4.8).

Pacienti léčení koncizumabem musí být informováni a sledováni s ohledem na výskyt známek a příznaků tromboembolických příhod. V případě podezření na tromboembolické příhody je třeba koncizumab vysadit a zahájit další šetření a vhodnou léčbu. U pacientů s vysokým rizikem tromboembolických příhod má být zváženo, zda potenciální přínos léčby koncizumabem převažuje nad potenciálním rizikem. Tento přístup má být pravidelně přehodnocován.

U stavů, kdy je nadměrně exprimován tkáňový faktor (např. pokročilé aterosklerotické onemocnění, drtivá poranění, rakovina nebo septikemie), může existovat riziko tromboembolických příhod nebo diseminované intravaskulární koagulace (DIC). V těchto případech je třeba zvážit potenciální přínos léčby koncizumabem oproti riziku takovýchto komplikací.

### Účinky koncizumabu na koagulační testy

Léčba koncizumabem nevyvolává klinicky významné změny základních koagulačních testů, včetně aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) a protrombinového času (PT).

### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,25 mg polysorbátu 80 v jednom ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí. Byla provedena studie toxicity lékové interakce s rFVIIa u makaků jávských léčených koncizumabem. U normokoagulačních opic nebyly pozorovány žádné známky trombózy ani jiných nežádoucích účinků při přidávání tří po sobě jdoucích dávek až 1 mg/kg rFVIIa navíc ke koncizumabu v ustáleném stavu, viz bod 5.3.

Byly provedeny *in vitro* a *ex vivo* studie lékových interakcí s rFVIIa, aPCC, rFVIII nebo rFIX v krvi u pacientů s hemofilii, kteří podstupují profylaktickou léčbu koncizumabem. Tyto studie nenaznačily klinicky relevantní lékové interakce.

Pokyny k použití bypassových přípravků k léčbě epizod průlomového krvácení u pacientů, kteří dostávají profylaxi koncizumabem, viz bod 4.2.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku, které používají koncizumab, musí používat během léčby koncizumabem a po dobu 7 týdnů po ukončení léčby vysoce účinnou antikoncepci. Přínosy a tromboembolická rizika používané antikoncepce musí vyhodnotit ošetřující lékař.

### Těhotenství

Údaje o podávání koncizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. S koncizumabem nebyly prováděny žádné reprodukční studie na zvířatech. Není známo, zda koncizumab může způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotné ženě, nebo zda může ovlivnit reprodukční schopnost. Koncizumab má být používán během těhotenství pouze, pokud potenciální přínos léčby převáží potenciální riziko pro plod.

### Kojení

Není známo, zda se koncizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že humánní IgG jsou vylučovány do mateřského mléka během prvních několika dnů po porodu a brzy poté jejich koncentrace klesají, proto nelze riziko pro kojené dítě během daného krátkého období vyloučit. Poté lze koncizumab použít v období kojení, pokud je to klinicky nutné.

### Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu, viz bod 5.3. Nejsou dostupné žádné údaje týkající se fertility u lidí. Účinek koncizumabu na mužskou a ženskou fertilitu tedy není znám.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Alhemo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil koncizumabu je založen na údajích z klinických hodnocení. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky v klinických hodnoceních s koncizumabem byly tromboembolické příhody (0,9 %) a hypersenzitivita (0,3 %).

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následující nežádoucí účinky jsou založeny na souhrnných údajích z klinických hodnocení NN7415-4159 (fáze 1b), NN7415-4310 (fáze 2), NN7415-4255 (fáze 2), NN7415-4311 (fáze 3) a NN7415-4307 (fáze 3), ve kterých celkem 320 pacientů mužského pohlaví s hemofilií A s inhibitory a bez nich a s hemofilií B s inhibitory a bez nich dostalo alespoň jednu dávku koncizumabu jako rutinní profylaxi. Pacienti byli vystaveni celkově 411 rokům expozice.

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže jsou klasifikovány dle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA (TOS a preferované termíny frekvencí). Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti, viz tabulka 2.



**Tabulka 2 Nežádoucí účinky z kombinovaných sdružených klinických studií s koncizumabem**

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté
Cévní poruchy	Tromboembolické příhody*	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu injekce	Velmi časté

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Reakce v místě vpichu injekce*

Reakce v místě vpichu injekce byly hlášeny v klinických hodnoceních s více dávkami. Nejčastěji hlášenými příznaky byly erytém v místě vpichu injekce (5,9 %), modřina v místě vpichu injekce (4,4 %) a hematom v místě vpichu injekce (4,1 %). Většina byla hlášena jako mírná.

#### Pediatrická populace

Celkem 78 účastníků klinického hodnocení byli dospívající ( $\geq 12$  až  $< 18$  let). Bezpečnostní profil byl u dospívajících a dospělých pacientů podobný a dle očekávání pro danou věkovou skupinu.

Bezpečnost a účinnost koncizumabu u dětí ve věku do 12 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Existují jen omezené zkušenosti s předávkováním koncizumabem. Byly hlášeny případy až pětinašobku zamýšlené dávky bez klinických následků. Náhodné předávkování může vést k hyperkoagulabilitě a pacienti se mají obrátit na svého lékaře kvůli monitorování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragika, jiná systémová hemostatika; ATC kód: B02BX10.

#### Mechanismus účinku

Koncizumab je protilátka proti inhibitoru tkáňového faktoru (anti-TFPI). TFPI je inhibitor faktoru Xa (FXa). Vazba koncizumabu na TFPI zabraňuje inhibici FXa TFPI. Zvýšená aktivita FXa prodlužuje zahajovací fázi koagulace a umožňuje dostatečnou tvorbu trombinu pro účinnou hemostázu. Koncizumab působí nezávisle na FVIII a FIX.

#### Farmakodynamické účinky

V klinickém hodnocení NN7415-4311 se střední hodnota volného TFPI (TFPI v plazmě nevázaný na koncizumab) u pacientů léčených profylaxí koncizumabem snížila během 24 hodin po podání nasycovací dávky koncizumabu o 87 % a v průběhu času zůstala stabilní. Obnovená schopnost tvorby trombinu u koncizumabu se projevila průměrným vrcholem trombinu v rozmezí normální plazmy a u 94 % pacientů s vrcholovými hodnotami trombinu v rozmezí normální plazmy (26–147 nM) při 56týdenní mezní hodnotě. U 37,6 % pacientů byly hlášeny přechodně mírně zvýšené maximální hladiny trombinu, aniž by byly zaznamenány bezpečnostní obavy.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Hemofilie A a B s inhibitory (HAwI a HBwI) ve věku 12 let a více (NN7415-4311)*

Klinické hodnocení NN7415-4311 bylo mezinárodní, multicentrické, otevřené klinické hodnocení fáze 3 hodnotící účinnost a bezpečnost koncizumabu při profylaxi krvácivých epizod u 91 dospělých (58 HAwI a 33 HBwI) a 42 dospívajících (22 HAwI a 20 HBwI) pacientů mužského pohlaví s hemofilii A nebo B s inhibitory.

Klinické hodnocení se skládalo ze 4 ramen, včetně dvou nerandomizovaných ramen:

- Ramena 1 a 2: 52 pacientů dříve léčených v případě potřeby bylo randomizováno do skupiny bez profylaxe (léčba v případě potřeby bypassovými přípravky; rameno 1) nebo profylaxe koncizumabem (rameno 2), s  $\geq 6$  léčenými krváceními za posledních 24 týdnů nebo  $\geq 12$  léčenými krváceními za posledních 52 týdnů před screeningem, nebo kteří byli převedeni ze studie NN7415-4322
- Ramena 3 a 4: dalších 81 pacientů (53 HAwI a 28 HBwI) léčených profylaxí koncizumabem

Pacienti byli ve věku  $\geq 12$  let a s tělesnou hmotností  $> 25$  kg s vrozenou hemofilii A nebo B jakékoli závažnosti se zdokumentovanou anamnézou inhibitoru ( $\geq 0,6$  BU), kterým byla předepsána léčba nebo kteří potřebují léčbu bypassovými přípravky během posledních 24 týdnů před screeningem.

Pacienti dostávali dávkovací režim v souladu s doporučeními SmPC.

Primárním cílem studie bylo porovnat účinek profylaxe koncizumabem s nulovou profylaxí (léčba v případě potřeby bypassovými přípravky) při snižování počtu krvácivých epizod u dospělých a dospívajících pacientů s hemofilii A nebo B s inhibitory (viz tabulka 3). Při použití negativního binomického modelu byl odhadnut poměr roční míry krvácení (ABR) na 0,14 ( $p < 0,001$ ), což odpovídá snížení ABR o 86 % u subjektů na profylaktické léčbě koncizumabem ve srovnání s žádnou profylaxí. Další analýza zahrnující všechny dostupné informace podle principu ITT ukazuje odhadovaný poměr ABR 0,20 (95% CI [0,09;0,45],  $p < 0,001$ ).

Dále byl vypočítán počet pacientů s nulovým krvácením.

Medián ABR a počet pacientů s nulovým krvácením jsou uvedeny v tabulce 3.

Účinnost byla také hodnocena, když všichni pacienti v ramenu 2, 3 a 4 dokončili nejméně 56 týdnů léčby a výsledky byly konzistentní s výsledky uvedenými v tabulce 3.

**Tabulka 3 Roční míra krvácení s profylaxí koncizumabem versus nulová profylaxe u pacientů s hemofilii A s inhibitory a hemofilii B s inhibitory ve věku  $\geq 12$  let (studie NN7415-4311, ramena 1 a 2)**

	<b>HAwI a HBwI profylaxe koncizumabem n=33</b>	<b>HAwI a HBwI žádná profylaxe n=19</b>	<b>Poměr ABR [95% CI]</b>
<b>Léčba spontánního a traumatického krvácení</b>			
Odhadovaný průměr ABR [95% CI]	2,1 [1,32; 3,46]	14,8 [8,96; 24,35]	0,14 [0,07; 0,29]

	<b>HAWI a HBwI profylaxe koncezumabem n=33</b>	<b>HAWI a HBwI žádná profylaxe n=19</b>	<b>Poměr ABR [95% CI]</b>
			P < 0,001
Medián (min; max) ABR	0,00 (0,0; 66,4)	9,76 (0,0; 94,7)	
# pacientů s 0 krváceními, kteří dokončili 24týdenní léčbu (%)	17 (51,5%)	1 (5,3%)	
# pacientů s 0 krváceními, kteří nedokončili 24týdenní léčbu (%)	4 (12,1%)	1 (5,3%)	
<b>Krvácení léčených kloubů</b>			
Odhadovaný průměr ABR [95% CI]	1,7 [1,00; 2,97]	11,4 [6,60; 19,68]	0,15 [0,07; 0,32]
<b>Léčené krvácení do cílových kloubů</b>			
Odhadovaný průměr ABR [95% CI]	1,4 [0,40; 4,80]	6,8 [2,00; 22,87]	0,21 [0,04; 1,17]
<b>Léčená a neléčená krvácení</b>			
Odhadovaný průměr ABR [95% CI]	5,2 [3,43; 8,02]	15,8 [9,59; 26,10]	0,33 [0,17; 0,64]

# – počet; HAWI – hemofilie A s inhibitory; HBwI – hemofilie B s inhibitory; ABR – roční míra krvácení; definice krvácení byly podle kritérií Světové federace hemofilie.

Účinnost byla hodnocena u pacientů s hemofilií A a B s inhibitory, když všichni pacienti v ramenech 1 a 2 dokončili hlavní část klinického hodnocení (nejméně 24, resp. nejméně 32 týdnů), porovnáním počtu léčených krvácivých epizod mezi profylaxí koncezumabem (rameno 2) a žádnou profylaxí (rameno 1).

Odhadovaná průměrná ABR a související poměry ABR jsou založeny na negativně binomické regresi, kde počet krvácení pacienta je analyzován jako funkce randomizovaného léčebného režimu, typu hemofilie (HAWI nebo HBwI) a frekvenci krvácení (< 9 nebo ≥ 9 epizod krvácení během posledních 24 týdnů před screeningem) a logaritmu délky observačního období, který je zahrnut jako offset v modelu. Odhadované průměry ABR jsou marginální odhady založené na kovariační distribuci přítomné ve studované populaci. Model je založen na všech randomizovaných pacientech a zohledňuje použití doplňkové léčby. Statistický model pro léčená krvácení do cílových kloubů je určen pouze pro pacienty s cílovými klouby ve výchozím stavu.

### Zvýšené laboratorní hodnoty fibrin D-dimeru a fragmentu 1.2 protrombinu

Byly hlášeny zvýšené hladiny fibrin D-dimeru a fragmentu 1.2 protrombinu během klinických hodnocení s více dávkami. Plazmatická koncentrace koncezumabu je pozitivně korelována s hladinami fibrin D-dimeru a fragmentu 1.2 protrombinu, což naznačuje hemostatický účinek koncezumabu. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny v hladinách fibrinogenu, antitrombinu a krevních destiček.

### Léčba průlomového krvácení v klinických hodnoceních

Při použití dávkovacího režimu koncezumabu a pokynů pro průlomové krvácení v bodě 4.2 byla krvácení účinně a bezpečně léčena bez pozorovaných tromboembolických příhod. Bezpečnost a účinnost souběžného používání profylaktického režimu koncezumabu a léčby průlomového krvácení byly potvrzeny v klinickém hodnocení NN7415-4311. Celkem 408 krvácivých epizod bylo léčeno přípravkem rFVIIa (většina) a přípravkem FEIBA (≥ 56 týdnů pro léčebná ramena s koncezumabem).

### Imunogenita

Během léčebných období v klinických hodnoceních NN7415-4159 (11 týdnů), NN7415-4310 a NN7415-4255 (≥ 76 týdnů), NN7415-4311 (≥ 56 týdnů v léčebných ramenech s koncezumabem) a NN7415-4307 (≥ 32 týdnů v léčebných ramenech s koncezumabem) bylo 68 z 320 pacientů (21,3 %) léčených koncezumabem pozitivně testováno na protilátky proti koncezumabu, z nichž 17 pacientů (5,3 %) bylo pozitivně testováno na neutralizační protilátky *in vitro*. U 1 (1,5 %) z 68 pacientů s pozitivním testem na protilátky proti koncezumabu se neutralizační protilátky *in vitro* vyskytovaly společně s obnovením volných hladin TFPI. U zbývajících 67 pacientů (98,5 %) nebyl zjištěn klinicky

významný účinek protilátek na farmakokinetiku, farmakodynamiku, bezpečnost nebo účinnost koncizumabu.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s koncizumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě vrozené hemofilie A s inhibitory a při léčbě vrozené hemofilie B s inhibitory (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetická klinická hodnocení prokázala, že systémová expozice koncizumabu měřená pomocí AUC a  $C_{max}$  se s rostoucí dávkou zvyšovala více než úměrně dávce. Toto nelineární farmakokinetické chování je způsobeno cílovou dispozicí léku (target-mediated drug disposition, TDD), ke které dochází, když se koncizumab váže na endoteliální TFPI s následnou eliminací komplexu lék-cíl. Jedná se o saturovatelný proces a rozsah eliminace koncizumabu TMDD je určen množstvím endoteliálního TFPI. Výsledkem je rychlá eliminace / vysoká clearance při nízkých koncentracích koncizumabu (kde je dominantní nelineární dráha) a pomalejší eliminace / nižší clearance při vyšších koncentracích koncizumabu (kde je dominantní lineární dráha).

Expozice koncizumabu byla podobná u hemofilie A a B s inhibitory.

Geometrický průměr koncentrací koncizumabu v ustáleném stavu ve 24. týdnu je uveden v tabulce 4. Plazmatické koncentrace před podáním dávky (minimální) zůstaly stabilní po dobu 56 týdnů léčby.

**Tabulka 4 Koncentrace koncizumabu v ustáleném stavu během 24hodinového intervalu dávkování ve 24. týdnu (studie NN7415-4311)**

Parametry	Všechny udržovací dávky n=99*
$C_{max,ss}$ (ng/ml), geometrický průměr (CV)	1 167,1 (1,3)
$C_{trough,ss}$ (ng/ml), geometrický průměr (CV)	665,4 (2,2)
Poměr $C_{max} / C_{trough}$ , průměr (SD)	2,2 (5,2)

$C_{max,ss}$  = maximální koncentrace v plazmě v ustáleném stavu.

$C_{trough,ss}$  = koncentrace v plazmě před podáním dávky (minimální) v ustáleném stavu.

\*na dávkovacím režimu koncizumabu.

### Absorpce

Po subkutánním podání jedné dávky 0,05–3 mg/kg koncizumabu zdravým pacientům a pacientům s hemofilií byla doba do maximální plazmatické koncentrace koncizumabu ( $t_{max}$ ) v rozmezí od 8 hodin do 99 hodin (4,1 dne).

### Biotransformace

Koncizumab je protilátka a stejně jako jiné velké proteiny se zejména katabolizuje lysozomální proteolýzou na aminokyseliny, které jsou následně vylučovány nebo opětovně využívány tělem. Očekává se, že koncizumab bude dodržovat katabolickou dráhu jak pro nelineární dráhu eliminace prostřednictvím TMDD, tak pro lineární dráhu eliminace prostřednictvím vazby Fc receptoru, která je běžná pro protilátky.

### Eliminace

Lineární i nelineární dráhy přispívají k eliminaci koncizumabu. Terminální poločas u zdravých subjektů a subjektů s hemofilií, kterým byla podána jedna subkutánní dávka 0,25–3 mg/kg, byl měřen

v rozmezí od 39 hodin (1,6 dne) do 195 hodin (8,1 dne). V ustáleném stavu, kde dominuje lineární eliminace, může být celkový poločas delší.

### Zvláštní populace

#### *Věk*

Věk neměl žádný vliv na expozici koncizumabu u pacientů s hemofilií A nebo B s inhibitory. Studovaná populace byla ve věkovém rozmezí 12–61 let.

#### *Porucha funkce ledvin*

Údaje o poruše funkce ledvin jsou omezené. Ze 112 pacientů léčených dávkovacím režimem koncizumabu ve studii NN7415-4311 měli 4 pacienti v době podání nasycovací dávky lehkou poruchu funkce ledvin (eGFR mezi 60 a 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) a 1 pacient měl středně těžkou poruchu funkce ledvin (eGFR mezi 30 a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Nebyl pozorován žádný dopad na expozici koncizumabu. Údaje o těžké poruše funkce ledvin nejsou k dispozici.

#### *Porucha funkce jater*

Údaje o poruše funkce jater jsou omezené nebo žádné. Ze 112 pacientů léčených dávkovacím režimem koncizumabu ve studii NN7415-4311 měli 4 pacienti zvýšené jaterní enzymy (ALT nebo AST  $\geq 1,5 \times$  ULN) v době podání nasycovací dávky. Nebyl pozorován žádný dopad na expozici koncizumabu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Farmakologicky zprostředkovaná tvorba trombů byla pozorována v 52týdenní toxikologické studii na makacích jávských při subkutánních dávkách  $\geq 1$  mg/kg/den (což odpovídá 300násobku expozice u člověka na základě AUC<sub>0-24h</sub>).

#### Karcinogenita

Studie na zvířatech hodnotící karcinogenní potenciál koncizumabu nebo studie ke stanovení účinků koncizumabu na genotoxicitu nebyly provedeny.

#### Fertilita

Ve 26týdenní studii toxicity u sexuálně zralých makaků jávských se subkutánními dávkami až do 9 mg/kg/den (což odpovídá 3 400násobku expozice u člověka na základě AUC<sub>0-24h</sub>) neměl koncizumab vliv na fertilitu (velikost varlat, funkčnost spermatu nebo trvání menstruačního cyklu) a nezpůsobil žádné změny samčích nebo samičích reprodukčních orgánů.

#### Teratogenita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se možných nežádoucích účinků koncizumabu na embryofetální vývoj.

#### Lékové interakce

Ve 28denní studii toxicity lékové interakce u makaků jávských s denním dávkováním 1 mg/kg koncizumabu k dosažení ustáleného stavu byly zvířatům, kterým byl podáván koncizumab, podány tři po sobě jdoucí intravenózní dávky až 1 mg/kg rFVIIa v 2hodinových intervalech. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí nálezy při expozici koncizumabu odpovídající 200násobku expozice u člověka na základě AUC<sub>0-24h</sub>.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Arginin-hydrochlorid  
Histidin  
Chlorid sodný  
Sacharóza  
Polysorbát 80  
Fenol  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Před prvním použitím

3 roky.

#### Po prvním použití

Uchovávejte až 4 týdny při teplotě do 30 °C nebo v chladničce.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 28 dní při teplotě do 30 °C nebo v chladničce. Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 28 dnů při teplotě do 30 °C nebo v chladničce. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

#### Před prvním použitím

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte mimo dosah chladicího zařízení v chladničce.

#### Po prvním použití

Uchovávejte předplněné pero s nasazeným uzávěrem, aby byl roztok chráněn před světlem.

Předplněné pero uchovávejte bez nasazené jehly. Tím se zajistí přesné dávkování a zabrání se kontaminaci, infekci a úniku.

Chraňte před mrazem. Uchovávejte mimo dosah chladicího zařízení v chladničce.

Přípravek Alhemo má být chráněn před teplem a světlem a nemá být uchováván na přímém slunečním světle.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Alhemo se dodává v přenosném vícedávkovém jednorázovém předplněném peru, které se skládá ze skleněné zásobní vložky o objemu 1,5 ml nebo 3 ml uzavřené v injekčním peru, vyrobené z plastových součástí a kovových pružin. Zásobní vložka je dole uzavřena pryžovým diskem a nahoře laminátovým pryžovým diskem utěsněným hliníkovým uzávěrem. Pryžové disky nejsou vyrobeny z přírodního latexu.

Předplněné pero je baleno v krabičce. Přípravek Alhemo je k dispozici v následujících velikostech balení a dávkovací tlačítko a držák zásobní vložky na injekčním peru jsou barevně označeny podle síly:

- 15 mg/1,5 ml (modré): jednotlivá balení obsahující 1 předplněné pero a vícečetná balení obsahující 5 (5 balení po 1) předplněných per.
- 60 mg/1,5 ml (hnědé): jednotlivá balení obsahující 1 předplněné pero a vícečetná balení obsahující 5 (5 balení po 1) předplněných per.
- 150 mg/1,5 ml (zlaté): jednotlivá balení obsahující 1 předplněné pero a vícečetná balení obsahující 5 (5 balení po 1) předplněných per.
- 300 mg/3 ml (zlaté): jednotlivá balení obsahující 1 předplněné pero.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Injekční jehly nejsou součástí balení. Přípravek Alhemo je určen pro použití s jehlami NovoFine Plus nebo NovoFine o velikosti 32 gauge a délce 4 mm. Pokud se používají jehly delší než 4 mm, je třeba použít injekční techniky, které minimalizují riziko intramuskulární injekce, např. injekce do volně držené kožní řasy.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud byl léčivý přípravek uchováván v chladničce, nechte jej zahřát na pokojovou teplotu pro pohodlnější (méně bolestivou) injekci. Nepoužívejte umělé zdroje tepla.

Před použitím roztok vizuálně zkontrolujte. Přípravek Alhemo je v okénku pera čirá až mírně opalizující, bezbarvá až nažloutlá tekutina a prakticky bez viditelných částic. Průsvitné až bílé proteinové částice jsou přijatelné.

Nepoužívejte, pokud přípravek změnil zbarvení.

Podrobné pokyny pro přípravu a podávání léčivého přípravku jsou uvedeny v „Návodu k použití“.

Dospívající a pacienti s nízkou tělesnou hmotností mají být poučeni, aby používali injekční techniky, které minimalizují riziko intramuskulární injekce, např. injekci do volně držené kožní řasy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S  
Novo Alle 1  
DK-2880 Bagsvaerd  
Dánsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1881/001

EU/1/24/1881/002  
EU/1/24/1881/003  
EU/1/24/1881/004  
EU/1/24/1881/005  
EU/1/24/1881/006  
EU/1/24/1881/007

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. prosince 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

12/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.



