

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu.** Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

## HLAVNÍ BODY PRESKRIPČNÍ INFORMACE

Tyto hlavní body neobsahují všechny informace potřebné k bezpečnému a účinnému používání přípravku REVCOVI®.

Viz úplná preskripční informace přípravku REVCOVI®.

Přípravek REVCOVI (elapegademas-ivlr) injekce, k intramuskulárnímu podání

První schválení v USA: 2018

## -----NEDÁVNÉ VÝZNAMNÉ ZMĚNY-----

Dávkování a způsob podávání, doporučené dávkování 12/2020

## -----INDIKACE A POUŽITÍ-----

Přípravek REVCOVI je rekombinantní adenosindeamináza určená k léčbě těžké kombinované imunodeficience adenosindeaminázy (ADA-SCID) u pediatrických a dospělých pacientů. (1)

## -----DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ-----

- Pacienti přecházející z přípravku Adagen na přípravek REVCOVI: Počáteční dávka přípravku REVCOVI je 0,2 mg/kg týdně, intramuskulárně. Převodní vzorec z přípravku Adagen na přípravek REVCOVI viz Úplná preskripční informace (ÚPI). (2.1)
- Pacienti, kteří nepodstoupili předchozí léčbu přípravkem Adagen: Počáteční dávka přípravku REVCOVI je 0,4 mg/kg týdně na základě ideální tělesné hmotnosti nebo skutečné hmotnosti, podle toho, která je vyšší, rozdělená do dvou dávek (0,2 mg/kg dvakrát týdně), intramuskulárně. (2.1)
- Úplné informace, udržovací dávkování a terapeutické sledování viz ÚPI. (2.1, 2.3)
- Přípravek REVCOVI je určen pouze k intramuskulárnímu podání. Pokyny pro podávání viz ÚPI. (2.2)

## -----LÉKOVÁ FORMA A SÍLA-----

Injekce: 2,4 mg/1,5 ml (1,6 mg/ml) v jednodávkové injekční lahvičce. (3)

## -----KONTRAINDIKACE-----

Žádné. (4)

## -----UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ-----

- Krvácení do místa vpichu u pacientů s trombocytopenií: Zvýšené riziko lokálního krvácení u pacientů s trombocytopenií; nesmí se používat, pokud je trombocytopenie závažná. (5.1)
- Zpoždění ve zlepšení imunitních funkcí: Chraňte pacienty s imunodeficiencí před infekcemi až do zlepšení imunitních funkcí. (5.2)

## -----NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY-----

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly kašel (50 %) a zvracení (33 %). (6.1)

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

**INFORMACE O PORADENSTVÍ PRO PACIENTY  
naleznete v části 17.**

**Revidováno: 12/2020**

---

## ÚPLNÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE: OBSAH\*

- |     |  |      |  |
|-----|--|------|--|
| 1   | INDIKACE A POUŽITÍ                                   | 8.2  | Kojení                                       |
| 2   | DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ                          | 8.4  | Pediatrická populace                         |
| 2.1 | Doporučené dávkování                                 | 8.5  | Starší populace                              |
| 2.2 | Instrukce pro podání                                 | 10   | PŘEDÁVKOVÁNÍ                                 |
| 2.3 | Plán terapeutického sledování                        | 11   | POPIS  |
| 3   | LÉKOVÁ FORMA A SÍLA                                  | 12   | KLINICKÁ FARMAKOLOGIE                        |
| 4   | KONTRAINDIKACE                                       | 12.1 | Mechanismus účinku                           |
| 5   | UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ                   | 12.2 | Farmakodynamika                              |
| 5.1 | Krvácení v místě vpichu u pacientů s trombocytopenií | 12.3 | Farmakokinetika                              |
| 5.2 | Zpoždění ve zlepšení imunitních funkcí               | 13   | NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE                       |
| 6   | NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY                                     | 13.1 | Karcinogeneze, mutagenese, porucha plodnosti |
| 6.1 | Zkušenosti z klinických studií                       | 14   | KLINICKÉ STUDIE                              |
| 6.2 | Imunogenita  | 14.1 | Studie 1                                     |
| 6.3 | Zkušenosti po uvedení na trh                         | 14.2 | Studie 2                                     |
| 7   | LÉKOVÉ INTERAKCE                                     | 16   | ZPŮSOB DODÁVÁNÍ/UCHOVÁVÁNÍ A ZACHÁZENÍ       |
| 8   | POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH SKUPIN POPULACE               | 17   | INFORMACE O PORADENSTVÍ PRO PACIENTY         |
| 8.1 | Těhotenství  |      |  |

\* Nejsou uvedeny oddíly nebo pododdíly vynechané z Úplné preskripční informace.

---

## ÚPLNÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE

### 1 INDIKACE A POUŽITÍ

Přípravek REVCOVI je indikován k léčbě těžké kombinované imunodeficience adenosindeaminázy (ADA-SCID) u pediatrických a dospělých pacientů.

### 2 DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ

#### 2.1 DOPORUČENÁ DÁVKA

##### Pacienti přecházející z přípravku Adagen na přípravek REVCOVI

Pokud není známa týdenní dávka přípravku Adagen u pacienta nebo pokud je týdenní dávka přípravku Adagen u pacienta 30 U/kg nebo nižší, je doporučena minimální zahajovací dávka přípravku REVCOVI 0,2 mg/kg intramuskulárně (do svalu) jednou týdně.

Pokud je týdenní dávka přípravku Adagen u pacienta vyšší než 30 U/kg, vypočítá se ekvivalentní týdenní dávku přípravku REVCOVI (mg/kg) podle následujícího převodního vzorce:

$$\text{Dávka přípravku REVCOVI v mg/kg} = \frac{\text{dávka přípravku ADAGEN v U/kg}}{150}$$

Následné dávky lze zvyšovat po 0,033 mg/kg týdně, pokud je minimální aktivita ADA před podáním další dávky nižší než 30 mmol/h/l, nejnižší hladina deoxyadenosin nukleotidů (dAXP) je vyšší než 0,02 mmol/l a/nebo pokud je imunitní rekonstituce na základě klinického hodnocení pacienta

nedostatečná. Celková týdenní dávka může být rozdělena do více intramuskulárních (i.m.) podání během týdne.

#### Pacienti, kteří nepodstoupili předchozí léčbu přípravkem Adagen

Počáteční týdenní dávka přípravku REVCovi je 0,4 mg/kg na základě ideální tělesné hmotnosti nebo skutečné hmotnosti, podle toho, která je vyšší, rozdělená do dvou dávek (0,2 mg/kg dvakrát týdně), intramuskulárně, po dobu nejméně 12 až 24 týdnů, dokud není dosaženo imunitní rekonstituce. Poté může být dávka postupně snižována tak, aby se udržovala minimální aktivita ADA před podáním další dávky nad 30 mmol/h/l, nejnižší hladina dAXP pod 0,02 mmol/l a/nebo aby se udržovala adekvátní imunitní rekonstituce na základě klinického hodnocení pacienta.

Optimální dlouhodobou dávku a plán podávání má stanovit ošetřující lékař pro každého pacienta individuálně a může ji upravit na základě laboratorních hodnot nejnižší aktivity ADA před dalším podáním, nejnižší hladiny dAXP a/nebo na základě lékařského posouzení klinického stavu pacienta.

## 2.2 INSTRUKCE PRO PODÁNÍ

Přípravek REVCovi je určen pouze pro i.m. injekce. Dodržujte pokyny pro sterilní techniku i.m. podání odpovídající věku a anatomii pacienta (tj. volba průměru a délky jehly, místo podání). Dbejte na to, abyste nepodalí injekci do tepny nebo nervu nebo do jejich blízkosti. Pravidelně střídejte místo vpichu.

#### Příprava injekce a pokyny k postupu

- Přípravek REVCovi se nesmí před podáním ředit ani mísit s žádným jiným léčivým přípravkem.
- Před podáním přípravek REVCovi vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice a nezměnil barvu. Přípravek REVCovi je čirý, bezbarvý roztok; pokud je roztok zbarvený, zakalený nebo obsahuje pevné částice, zlikvidujte jej.
- Chraňte před mrazem a neprotřepávejte. Přípravek REVCovi se nesmí používat, pokud existují jakékoli známky toho, že byl zmrazen. Po vyjmutí z chladničky nechte přípravek REVCovi 30 minut volně ohřát na pokojovou teplotu.
- Přípravek REVCovi se podává pomocí polypropylenových (plastových) injekčních stříkaček. Roztok natáhněte z injekční lahvičky jehlou o průměru 25 G nebo větší.
- Jehlu vyměňte za jehlu vhodné velikosti a rozměru pro intramuskulární podání pacientovi.
- Přípravek REVCovi se musí podat ihned po přípravě injekční stříkačky.
- Jakýkoli zbývající přípravek v injekční lahvičce okamžitě zlikvidujte.

## 2.3 PLÁN TERAPEUTICKÉHO SLEDOVÁNÍ

Léčba ADA-SCID přípravkem REVCovi je monitorována měřením nejnižší plazmatické aktivity ADA před dalším podáním, nejnižší plazmatické hladiny dAXP a/nebo celkového počtu lymfocytů. Monitorujte častěji, pokud byla léčba přerušena nebo pokud se objeví zvýšená rychlost clearance plazmatické aktivity ADA. Před prvním podáním přípravku REVCovi v daném týdnu odeberte vzorky krve pro analýzu nejnižší plazmatické aktivity ADA a nejnižší plazmatické hladiny dAXP.

#### Aktivita ADA

Po zahájení léčby přípravkem REVCovi má být cílová plazmatická aktivita ADA alespoň 30 mmol/h/l. Pro stanovení účinné dávky přípravku REVCovi má být nejnižší plazmatická aktivita ADA (před injekcí) stanovena každé 2 týdny u pacientů, kteří nepodstoupili předchozí léčbu přípravkem Adagen a

každé 4 týdny u pacientů, kteří byli dříve léčeni přípravkem Adagen, a to během prvních 8 - 12 týdnů léčby a poté každých 3 - 6 měsíců.

Pokles aktivity ADA pod tuto úroveň naznačuje nedodržování léčby nebo vznik protilátek (protilátky proti léčivu, proti PEG a neutralizační protilátky). Na protilátky proti přípravku REVCOVI je třeba mít podezření, pokud dojde k přetrvávajícímu poklesu plazmatické aktivity ADA pod 15 mmol/h/l před podáním injekce. U takových pacientů se musí provést vyšetření na přítomnost protilátek proti přípravku REVCOVI.

Pokud dojde k přetrvávajícímu poklesu plazmatické aktivity ADA, musí se pečlivě sledovat imunitní funkce a klinický stav a musí se přijmout opatření k minimalizaci rizika infekce. Pokud se zjistí, že příčinou přetrvávajícího poklesu plazmatické aktivity ADA jsou protilátky proti přípravku REVCOVI, lze upravit dávkování přípravku REVCOVI a přijmout další opatření k navození tolerance a obnovení odpovídající aktivity ADA.

#### Erytrocytární dAXP

Dva měsíce po zahájení léčby přípravkem REVCOVI musí se udržovat hladina dAXP v erytrocytech pod 0,02 mmol/l a sledovat ji nejméně dvakrát ročně.

#### Imunitní funkce

Stupeň imunitních funkcí se může u jednotlivých pacientů lišit. Každý pacient bude vyžadovat specifické sledování odpovídající imunologickému stavu. Celkové lymfocyty a jejich podskupiny by měly být pravidelně monitorovány následujícím způsobem:

- Pacienti, kteří nepodstoupili předchozí léčbu přípravkem Adagen: každých 4 - 8 týdnů po dobu až 1 roku a poté každých 3 - 6 měsíců.
- Ostatní pacienti: každých 3 až 6 měsíců

Imunitní funkce, včetně schopnosti produkovat protilátky, se obecně zlepšují po 2 - 6 měsících léčby a dozrává po delší dobu. Obecně platí, že mezi úpravou metabolických abnormalit a zlepšením imunitních funkcí je prodleva. Zlepšení celkového klinického stavu pacienta může být postupné (jak dokládá zlepšení různých klinických parametrů), ale má být patrné do konce prvního roku léčby.

### 3 LÉKOVÁ FORMA A SÍLA

Injekce: 2,4 mg/1,5 ml (1,6 mg/ml) čirého a bezbarvého roztoku elapegademasu-ivlr v jednodávkové injekční lahvičce.

### 4 KONTRAINDIKACE

Žádné

### 5 UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

#### 5.1 KRVÁCENÍ V MÍSTĚ VPICHU U PACIENTŮ S TROMBOCYTOPENIÍ

Vzhledem k tomu, že se přípravek REVCOVI podává formou i.m. injekce, musí být u pacientů s trombocytopenií používán s opatrností a nesmí se používat, pokud je trombocytopenie závažná.

## 5.2 ZPOŽDĚNÍ VE ZLEPŠENÍ IMUNITNÍCH FUNKCÍ

Zachovejte opatření na ochranu pacientů s imunodeficiencí před infekcemi, dokud nedojde ke zlepšení imunitních funkcí. Načasování a stupeň zlepšení imunitních funkcí se může u jednotlivých pacientů lišit.

## 6 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

### 6.1 ZKUŠENOSTI Z KLINICKÝCH STUDIÍ

Vzhledem k tomu, že klinické studie probíhají za velmi rozdílných podmínek, nelze výskyt nežádoucích účinků pozorovaných v klinických studiích určitého léčiva přímo srovnávat s výskytem v klinických studiích jiného léčiva a nemusí odrážet výskyt pozorovaný v praxi.

Přípravek REVCOVI byl podáván intramuskulárně ve dvou prospektivních, otevřených, jednoramenných, multicentrických studiích k vyhodnocení účinnosti, bezpečnosti, snášenlivosti a farmakokinetiky u pacientů s ADA-SCID: Studie 1 byla provedena v USA a Studie 2 byla provedena v Japonsku [viz *Klinické studie (14)*]. Celkem bylo léčeno 10 pacientů a níže jsou shrnuty hlášené nežádoucí účinky.

#### Studie 1

Studie 1 je jednosměrná zkřížená studie prováděná v USA, jejímž cílem bylo zhodnotit bezpečnost, účinnost a farmakokinetiku přípravku REVCOVI u pacientů s ADA-SCID, kteří byli léčeni přípravkem Adagen. Do studie bylo zařazeno šest pacientů ve věku 8 až 37 let. Vystavení pacientů přípravku REVCOVI se pohybovalo od 2 týdnů do 146 týdnů. Nebylo hlášeno žádné úmrtí a jeden pacient přerušil léčbu kvůli bolesti v místě vpichu spojené s dřívějším složením léčivého přípravku, které bylo následně upraveno.

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly kašel (3/6 pacientů) a zvracení (2/6 pacientů). Další nežádoucí účinky hlášené vždy u jednoho pacienta byly: bolesti v horní části břicha, artralgie, astenie, mazová zátka v uchu, konjunktivitida, křeče, zubní kaz, průjem, podráždění zvukovodu, infekce ušního lalůčku, epistaxe, únava, plísňové kožní infekce, porucha chůze, infekce trávicího traktu, absces v tříselech, hematochezie, hemofilová infekce (plicní), hemoptýza, chřipka, diskomfort v místě vpichu, lacerace, lymfadenopatie, migréna, otok nosu, nevolnost, nefrolitiáza, kandidóza v dutině ústní, bolest v orofaryngu, bolest v zánět zevního ucha, produktivní kašel, vyrážka, infekce v místě stomie, otok obličeje, absces zubu, vytržení zubu, infekce horních cest dýchacích bez ohledu na hodnocení příčinné souvislosti zkoušejícím.

#### Studie 2

Studie 2 je jednoramenná klinická studie, která byla provedena za účelem posouzení bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky přípravku REVCOVI u pacientů s ADA-SCID. Do studie byli zařazeni čtyři pacienti ve věku 3,4 měsíce až 25 let, všichni asijského původu, kterým byl podáván přípravek REVCOVI. Tři pacienti dostávali přípravek REVCOVI po dobu 21 týdnů a jeden pacient dostával přípravek REVCOVI po dobu 15 týdnů. Bylo zaznamenáno jedno úmrtí v důsledku CMV pneumonie a respiračního selhání u kojence, u kterého se rovněž vyskytlo plicní krvácení, respirační selhání a infekce horních cest dýchacích, které představovaly závažné nežádoucí účinky. Neutropenie byla závažným nežádoucím účinkem hlášeným jedním z pacientů. U čtyř pacientů bylo hlášeno 22 nežádoucích účinků. Nejčastějšími nežádoucími příhodami byly infekce dýchacích cest (2/4 pacienti).

## 6.2 IMUNOGENITA

Stejně jako u všech terapeutických proteinů i u přípravku REVCOVI existuje možnost imunogenity. Výsledky imunogenity ze studie 1 a studie 2 naznačují, že u pacientů, kteří dříve dostávali přípravek Adagen, se může projevit imunologická odpověď na přípravek REVCOVI. Proto se doporučuje sledování změn hladin ADA během léčby přípravkem REVCOVI. [viz *Dávkování a způsob podávání (2.3)*].

Pozorovaný výskyt protilátek (včetně neutralizačních protilátek) závisí na citlivosti a specifčnosti testu, metodice testu a souběžně užívaných léčivých přípravcích. Proto může být srovnání výskytu protilátek proti přípravku REVCOVI s výskytem protilátek proti jiným přípravkům zavádějící.

## 6.3 ZKUŠENOSTI PO UVEDENÍ NA TRH S PŘÍPRAVKEM ADAGEN

Následující nežádoucí účinky po uvedení na trh byly dobrovolně hlášeny pro přípravek Adagen, stejnou skupinu enzymové substituční léčby, která se používá při léčbě ADA-SCID, a mohou se vyskytnout i při léčbě přípravkem REVCOVI:

- Hematologické: hemolytická anémie, autoimunitní hemolytická anémie, trombocytémie, trombocytopenie a autoimunitní trombocytopenie
- Dermatologické: erytém v místě vpichu, kopřivka
- Lymfomy

Vzhledem k tomu, že tyto reakce jsou hlášeny dobrovolně z populace nejisté velikosti, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich četnost nebo stanovit příčinnou souvislost s vystavením léčivému přípravku.

## 7 LÉKOVÉ INTERAKCE

Potenciál lékových interakcí přípravku REVCOVI není znám.

## 8 POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH SKUPIN POPULACE

### 8.1 TĚHOTENSTVÍ

#### Shrnutí rizik

Nebyly provedeny dostatečné a dobře kontrolované studie s přípravkem REVCOVI u těhotných žen, které by poskytly informace o riziku spojeném s užíváním léčivého přípravku. Reprodukční studie na zvířatech s přípravkem REVCOVI nebyly provedeny. Není známo, zda přípravek REVCOVI může při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu nebo zda může ovlivnit reprodukční kapacitu.

U všech těhotenství existuje riziko vrozených vad, potratu nebo jiných nežádoucích důsledků. V běžné populaci USA je odhadované základní riziko závažných vrozených vad a potratů u klinicky rozpoznávaných těhotenství 2 až 4 %, resp. 15 až 20 %.

#### Data

##### Lidská populace

U žádné pacientky, které byl podáván přípravek REVCOVI, nebylo hlášeno těhotenství. Existují dvě hlášení o potvrzených případech úspěšného těhotenství a porodu u pacientek s ADA-SCID léčených přípravkem Adagen (stejná třída enzymové substituční terapie používaná při léčbě ADA-SCID). Nebyly hlášeny žádné teratogenní účinky přípravku Adagen.

U pacientek léčených přípravkem REVCOVI se doporučuje častější sledování zdravotního stavu matky během těhotenství i vývoje potomka.

## 8.2 KOJENÍ

### Shrnutí rizik

Nebyly provedeny studie na kojících ženách ani zvířatech, které by hodnotily přítomnost přípravku REVCOVI v mateřském mléce, jeho účinky na kojené dítě nebo účinky na tvorbu mléka u matky.

Vývojové a zdravotní přínosy kojení musí být zváženy spolu s klinickou potřebou matky užívat přípravek REVCOVI a případnými nežádoucími účinky přípravku REVCOVI nebo základního onemocnění matky na kojené dítě.

## 8.4 PEDIATRICKÁ POPULACE

Bezpečnost a účinnost přípravku REVCOVI byla stanovena u dětí [viz *Klinické studie (14)*].

## 8.5 STARŠÍ POPULACE

Přípravek REVCOVI nebyl studován u pacientů starších 65 let.

## 10. PŘEDÁVKOVÁNÍ

Neexistují žádná hlášení o podávání přípravku REVCOVI nad rámec předepsaných dávek. Nejvyšší předepsaná týdenní dávka podávaná v klinických studiích byla 0,4 mg/kg. V neklinických studiích nebyla prokázána toxicita související se studovaným léčivým přípravkem při dávkách až do 1,8násobku klinické dávky (na základě průměrné lidské plochy pod křivkou [AUC] normalizované na dávku přípravku REVCOVI podanou jednomu pacientovi), s výjimkou mírného zvýšení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT).

## 11. POPIS

Elapegademasa-lvlr je rekombinantní adenosindeamináza (rADA) založená na sekvenci hovězích aminokyselin, konjugovaná s monomethoxypolyethylenglykolem (mPEG). rADA je tvořena v *E.coli* a je kovalentně konjugována s mPEG pomocí sukcinimidylkarbamátového linkeru za vzniku methoxypolyethylenglykolové rekombinantní adenosindeaminázy (SC-PEG rADA). Přibližná molekulová hmotnost elapegademasa-lvlr (SC-PEG rADA) je 113 kDa.

Přípravek REVCOVI (elapegademasa-lvlr) injekce je sterilní, bez konzervačních látek, čirý, bezbarvý roztok pro intramuskulární podání dodávaný v jednodávkových injekčních lahvičkách. Každá injekční lahvička obsahuje 1,5 ml roztoku obsahujícího 2,4 mg elapegademasa-lvlr (1,6 mg/ml), chlorid sodný (12,75 mg), heptahydrát hydrogenufosforečnanu disodného (12,7 mg), monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (3,81 mg) a vodu pro injekci, USP. Hodnota pH je 6,9.

## 12. KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

### 12.1 MECHANIZMUS ÚČINKU

SCID spojený s nedostatkem enzymu ADA je vzácné, dědičné a často smrtelné onemocnění. Enzym ADA se podílí na metabolismu purinů a katalyzuje ireverzibilní hydrolytickou deaminaci adenosinu nebo deoxyadenosinu na inosin, respektive deoxyinosin, a také několika přirozeně se vyskytujících metylovaných sloučenin adenosinu. Udržování nízké hladiny 2'-deoxyadenosinu a adenosinu má zásadní význam pro správný počet a funkci imunitních buněk a také pro snížení četnosti výskytu infekcí. Zvýšená hladina adenosinu, k níž dochází při nedostatku ADA, přispívá k apoptóze a bloádě diferenciaci thymocytů, což způsobuje závažnou T-lymfopenii.

Elapegademasa-ivlr poskytuje exogenní zdroj enzymu ADA, který je spojen se snížením toxických hladin adenosinu a deoxyadenosinových nukleotidů a také se zvýšením počtu lymfocytů [viz *Klinické studie (14)*].

## 12.2 FARMAKODYNAMIKA

Vliv přípravku REVCOVI na QT interval není znám.

## 12.3 FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetika (PK) přípravku REVCOVI byla hodnocena na základě ustáleného stavu plazmatické aktivity ADA u šesti pacientů s ADA-SCID (pět dospělých a jeden pediatrický pacient) ze dvou studií (Studie 1 a Studie 2), kteří dostávali týdenní i.m. injekce v dávkách od 4,99 do 19,6 mg [viz *klinické studie (14)*]. Výsledky PK jsou shrnuty v tabulce 1.

**Tabulka 1 Individuální odhady ustálených plazmatických farmakokinetických parametrů přípravku REVCOVI po týdenním i.m. podání u pacientů s ADA-SCID**

Studie	Věk pacienta (roky), pohlaví, rasa	Týdenní dávka (mg) [mg/kg]	T <sub>(max)</sub> (h)	DN AUC <sub>0-168h</sub> (h*mmol/h/l) / (mg/kg) <sup>b</sup>	DN C <sub>max</sub> (mmol/h/l) / (mg/kg) <sup>b</sup>	C <sub>trough</sub> (mmol/h/l) <sup>c</sup>
Studie 1 <sup>a</sup>	19, muž, hispánec/latinoameričan	10,0 [0,188]	47,7	32710	237	29,0
	21, muž, hispánec/latinoameričan	10,2 [0,224]	71,9	31343	219	37,7
	37, muž, černocho/afroameričan	19,6 [0,2]	48,2	42400	292	46,2
	30 let, žena běloška/kavkazanka	10,0 [0,209]	72,0	24564	166	23,5
Studie 2 <sup>a</sup>	25, muž, asiatic	10,0 [0,167]	48,0	37605	251	33,5
	16, žena, asiaticka	4,99 [0,233]	27,2	19013	150	20,2

<sup>a</sup> údaje o PK vypočtené za dávkovací interval po týdenním i.m. podání přípravku REVCOVI při stabilní dávce přípravku REVCOVI po dobu nejméně pěti po sobě jdoucích týdnů

<sup>b</sup> Dávkově normalizované (DN) odhady AUC<sub>0-168h</sub> a C<sub>max</sub> založené na dávce mg/kg/týden přípravku REVCOVI.

<sup>c</sup> Dávkově nenormalizovaný ustálený stav aktivity C<sub>trough</sub> (nejnižší hladina aktivity ADA před podáním další dávky) ADA v plazmě v 7. den před podáním další týdenní dávky

Ve studii 1 bylo po sedmi po sobě jdoucích i.m. dávkách přípravku REVCOVI podávaných jednou týdně dosaženo ustáleného stavu aktivity ADA. Kromě toho byly hladiny aktivity dAXP u všech pacientů ve většině všech časových bodů odběru vzorků ve studii 1 nižší než 0,02 mmol/l.

## 13. NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE

### 13.1 KARCINOGENEZE, MUTAGENEZE, PORUCHA PLODNOSTI

Dlouhodobé studie na zvířatech pro hodnocení karcinogenního potenciálu nebo studie pro hodnocení mutagenního potenciálu a porucha plodnosti nebyly s přípravkem REVCOVI provedeny.

## 14. KLINICKÉ STUDIE

### 14.1 STUDIE 1

Studie 1, prováděná v USA (NCT 01420627), je probíhající otevřená multicentrická studie fáze 3 s jedním ramenem a jednosměrným křížením přípravku REVCOVI. Účelem této klinické studie je zhodnotit bezpečnost, účinnost a PK přípravku REVCOVI u 6 pacientů s ADA-SCID, 4 mužů a 2 žen, kteří jsou léčeni přípravkem Adagen. Studijní léčba se skládá ze tří fází: úvodní fáze přípravkem Adagen (minimálně 3 týdny), fáze léčby přípravkem REVCOVI (1. až 21. týden) a následně udržovací fáze přípravkem REVCOVI. Šest pacientů léčených ve studii bylo na začátku studie ve věku 8 až 37 let. Počáteční týdenní dávka přípravku REVCOVI byla vypočtena na základě poslední obdržené dávky přípravku Adagen ve studii. Týdenní dávky přípravku REVCOVI se pohybovaly od 0,188 mg/kg do 0,292 mg/kg [viz *Dávkování a podávání (2.1)*].

Hodnocené cíle účinnosti byly následující:

- Nejnižší hladina dAXP před podáním další dávky (metabolická detoxikace byla definována jako nejnižší koncentrace dAXP erytrocytů před podáním další dávky rovna nebo nižší než 0,02 mmol/l).
- Nejnižší plazmatická aktivita ADA (adekvátní nejnižší plazmatická aktivita ADA je definována jako nejnižší plazmatická aktivita ADA před podáním další dávky rovnající se nebo vyšší než 15 mmol/hod/l).
- Stav imunitního systému (počet lymfocytů a podskupin B-, T- a NK-lymfocytů a kvantitativní koncentrace imunoglobulinů [Ig] [IgG, IgA, IgM])

Hodnocení PK bylo provedeno během 9. týdne fáze léčby přípravkem REVCOVI [viz *Klinická farmakologie (12.3)*].

Pět ze šesti pacientů dosáhlo 21týdenního cíle léčebné fáze a tři ze šesti pacientů byli léčeni přípravkem REVCOVI (elapegademasalv) po dobu více než 135 týdnů. Tito pacienti (s výjimkou jedné hodnoty u pacienta ve 47. týdnu léčby) měli koncentraci dAXP v erytrocytech rovnu nebo nižší než 0,02 mmol/l. Tito pacienti měli v 88/89 časových bodech nejnižší plazmatickou aktivitu ADA rovnu nebo vyšší než 15 mmol/h/l a při léčbě přípravkem REVCOVI si zachovali metabolickou detoxikaci po dobu nejméně 2 let. Pacienti dosáhli nejnižší plazmatické aktivity ADA nad 30 mmol/h/l do 5. týdne, s výjimkou jednoho pacienta, který této úrovni dosáhl v 1. týdnu. Průměrná nejnižší plazmatická aktivita ADA před podáním další dávky u pacientů užívajících přípravek REVCOVI v normalizované dávce 0,2 mg/kg/týden byla  $34,3 \pm 6,6$  mmol/h/l. Stejní pacienti měli při léčbě přípravkem Adagen v normalizované dávce 30 U/kg/týden během úvodní fáze studie průměrnou nejnižší hodnotu plazmatické aktivity ADA  $14,2 \pm 5,1$  mmol/h/l při léčbě přípravkem Adagen v normalizované dávce 30 U/kg/týden během úvodní fáze s přípravkem Adagen.

Počty lymfocytů a jejich podskupin se během léčby přípravkem REVCOVI zvýšily nad hodnoty pozorované během úvodní fáze léčby přípravkem Adagen (tj. 1. den PK nebo před zahájením léčby přípravkem REVCOVI): maximální zvýšení přibližně 3násobné v 60.-73. týdnu u jednoho pacienta, maximální zvýšení přibližně 2 až 3násobné v 73.-99. týdnu u jednoho pacienta a přibližně 1,5 až 3násobné u třetího pacienta v několika časových bodech. U těchto tří pacientů, kteří dokončili primární cíl (21 týdnů léčby) a dostávali přípravek REVCOVI po dobu více než 135 týdnů, byl pozorován pozitivní trend mezi vysokou nejnižší plazmatickou aktivitou ADA a zvýšeným celkovým počtem lymfocytů.

Pozorování u dalších tří pacientů ve studii ukazují, že tito pacienti také dosáhli úplné detoxikace na základě nejnižší hladiny dAXP a nejnižší ADA aktivitou v plazmě a vykazují stabilní nebo mírně zvýšený počet lymfocytů během léčby přípravkem REVCOVI ve srovnání s hodnotami zaznamenanými během úvodní fáze léčby přípravkem Adagen.

## 14.2 STUDIE 2

Studie 2 prováděná v Japonsku je jednoramenná klinická studie, která hodnotila bezpečnost, účinnost a PK přípravku REVCOVI u pacientů s ADA-SCID. Studie zahrnuje dvě fáze: 1) hodnocení, které se skládá z období úpravy dávky (5 týdnů) a období udržování dávky (16 týdnů); a 2) fáze kontinuálního podávání (prodloužení), která bude pokračovat až do konce studie.

Do studie byli zařazeni celkem čtyři pacienti: dva muži (věk 25 let a 3,4 měsíce) a dvě ženy (věk 16 let a 4,3 měsíce). Dva pacienti, kteří byli léčeni přípravkem Adagen během 4 týdnů před vstupem do studie, dostali první dávku přípravku REVCOVI, která byla vypočtena jako ekvivalent poslední obdržené dávky přípravku Adagen. Jeden pacient, který nedostával přípravek Adagen během 4 týdnů před vstupem do studie, dostal první dávku přípravku REVCOVI v dávce 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti, následně druhou a třetí dávku v dávce 0,133 mg/kg tělesné hmotnosti a poté každý týden. Během fáze úpravy dávky ve studii byla dávka titrována tak, aby splňovala kritéria pro nejnižší hladinu dAXP (rovnou nebo nižší než 0,02 mmol/l) a adekvátní nejnižší aktivitu ADA před dalším podáním (rovnou nebo vyšší než 15 mmol/hod/l). Tito tři pacienti dostávali přípravek REVCOVI po dobu nejméně 21 týdnů (po ukončení 5týdenního období úpravy dávky a 16týdenního udržovacího období) před vstupem do fáze prodloužení. Čtvrtému pacientovi (nově diagnostikovanému pacientovi s CMV pneumonií, který nepodstoupil předchozí léčbu přípravkem Adagen [viz *Nežádoucí účinky (6.1)*]) byl přípravek REVCOVI podáván v dávce 0,4 mg/kg týdně (rozdělené do dvou i.m. podání) po dobu 16 týdnů.

Všichni čtyři pacienti ve studii 2 dosáhli a udrželi detoxikaci (nejnižší hladina dAXP [erytrocytů nebo krve]  $\leq 0,02$  mmol/l) po celou dobu své účasti v léčebné fázi trvající 21 týdnů (úprava dávky a udržování dávky). Aktivita ADA v séru se po podání přípravku REVCOVI zvýšila u všech čtyř pacientů, přičemž tři pacienti dosáhli v průběhu období udržování dávky úrovně aktivity nad 15 mmol/hod/l. Celkový počet lymfocytů a počet podskupin B-/T-/NK-lymfocytů se u tří pacientů od screeningu do dne 15 během úpravy dávky zvýšil a během udržovacího období byl stabilní nebo se zvyšoval.

## 16. ZPŮSOB DODÁVÁNÍ/UCHOVÁVÁNÍ A ZACHÁZENÍ

Přípravek REVCOVI (elapedemasa-ivlr) injekce, 2,4 mg/1,5 ml (1,6 mg/ml), je sterilní, bez konzervačních látek, čirý, bezbarvý roztok pro intramuskulární podání, dostupný v jedné jednodávkové injekční lahvičce v kartonu (NDC 10122-502-01).

Zátka lahvičky není vyrobena z přírodního kaučukového latexu.

Jednorázová lahvička; lahvičku nepoužívejte opakovaně. Nepoužité části zlikvidujte.

Přípravek REVCOVI uchovávejte v chladničce při teplotě od 2 °C do 8 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Nezamrazujte ani netřepejte. Přípravek REVCOVI nepoužívejte, pokud existují jakékoli známky toho, že mohl být zmražen.

## 17. INFORMACE O PORADENSTVÍ PRO PACIENTY

### Význam dodržování předpisů

Poučte pacienty a ošetřovatele, že pro úspěch léčby je důležitá nepřetržitá léčba a dodržování doporučeného schématu podávání léků.

Výrobce: Chiesi USA, Inc. Cary, NC 27518, USA, americká licence č. 2150 u společnosti Exelead Inc. 6925 Guion Rd, Indianapolis, IN 46268, USA.



CTRV-001-1120-00-W