

## Kovaltry

▼ M R F

### Bayer

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE  
(Pulver: fast, vitt till gulaktigt. Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor, en klar lösning.)

rekombinant human blodkoagulationsfaktor VIII

### Aktiv substans:

Oktokog alfa

### ATC-kod:

B02BD02

Läkemedel från Bayer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Kovaltry** pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 2000 IE och 3000 IE

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 01/2019.*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny

säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

## **Indikationer**

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII). Kovaltry kan användas till alla åldersgrupper.

## **Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Känd allergi mot mus- eller hamsterproteiner.

## **Dosering**

Behandlingen ska ske under medicinsk observation av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

## **Behandlingsövervakning**

Under behandlingens gång bör bestämning av faktor VIII-nivåer utföras för att ge vägledning om vilken dos som ska administreras och hur ofta den ska ges.

Enskilda patienter kan svara olika på faktor VIII och uppvisa olika halveringstider och "recovery". Dos som baseras på kroppsvikt kan behöva justeras hos underviktiga och överviktiga patienter.

Vid större kirurgiska ingrepp är noggrann övervakning av substitutionsbehandlingen med hjälp av koagulationsanalys (faktor VIII-aktivitet i plasma) särskilt nödvändig.

## **Dosering**

Dos och varaktighet för substitutionsbehandlingen bestäms av svårighetsgraden av brist på faktor VIII, blödningsställe och blödningens omfattning samt patientens kliniska tillstånd.

Mängden faktor VIII som administreras anges i Internationella Enheter (IE), som relateras till gällande WHO-standard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma uttrycks antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller i Internationella Enheter (i förhållande till en Internationell Standard för faktor VIII i plasma).

En Internationell Enhet (IE) av faktor VIII-aktivitet motsvarar faktor VIII-mängden i en ml normal human plasma.

### *Behandling vid behov*

Dosberäkningar för faktor VIII grundas på erfarenheten att en Internationell Enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvikt höjer faktor VIII-aktiviteten i plasma med 1,5 % till 2,5 % av normal aktivitet. Följande formel kan användas för att beräkna lämplig dos:

Erfoderligt antal enheter = kroppsvikt (kg) × önskad ökning av faktor VIII (% eller IE/dl) × inverterat värde för observerad "recovery" (dvs. 0,5 för "recovery" av 2,0 %).

Mängden som ska administreras och frekvensen av administreringen ska alltid anpassas efter den kliniska effekten i det individuella fallet.

Vid nedan angivna blödningshändelser bör faktor VIII-aktiviteten inte falla under den givna nivån (i % av normal) i motsvarande period. Tabellen nedan kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och vid kirurgiska ingrepp.

**Tabell 1: Vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgiska ingrepp**

<b>Grad av blödning/ Typ av kirurgiskt ingrepp</b>	<b>Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)</b>	<b>Doseringsfrekvens (timmar)/ Behandlingstid (dagar)</b>
<b>Blödning</b> Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20 - 40	Upprepa var 12:e till 24:e timme under minst en dag, tills blödningsepisoden (indikerad av smärta) upphört eller läkning uppnåtts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30 - 60	Upprepa infusionen var 12:e till 24:e timme i 3 - 4 dagar eller längre, tills smärta och akut funktionsnedsättning har förbättrats.
Livshotande blödningar	60 - 100	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme tills det kritiska tillståndet har upphört.

<b>Kirurgi</b> <i>Mindre ingrepp</i> inklusive utdragning av tänder	30 - 60	Var 24:e timme under minst 1 dag, tills läkning uppnåtts.
<i>Större ingrepp</i>	80 - 100 (pre- och postoperativt)	Upprepa infusionen var 8:e till 24:e timme tills adekvat läkning uppnåtts, fortsatt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor VIII- aktiviteten mellan 30 - 60 % (IE/dl).

### *Profylax*

För långtidsprofylax mot blödning hos patienter med svår hemofili typ A är normal dos för ungdomar ( $\geq 12$  år) och vuxna patienter 20 till 40 IE Kovaltry per kg kroppsvikt två till tre gånger per vecka. I vissa fall, speciellt hos yngre patienter, kan kortare dosintervall eller högre dos krävas.

### *Pediatrik population*

En säkerhets- och effektstudie har utförts på barn i åldern 0-12 år (se avsnitt Farmakodynamik); begränsade data är tillgängliga för barn under 1 år.

Rekommenderade profylaxdoser är 20-50 IE/kg två till tre gånger i veckan eller varannan dag beroende på individuella behov. För pediatrika patienter över 12 års ålder är dosrekommendationerna desamma som för vuxna.

## **Administreringsätt**

Intravenös användning.

Kovaltry ska injiceras intravenöst (2 till 5 minuter) beroende på den totala volymen. Administreringshastigheten bestäms med hänsyn till vad som känns bekvämt för patienten (maximal infusionshastighet: 2 ml/min).

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Anvisningar för destruktion och övrig hantering samt i bipacksedeln.

## **Varningar och försiktighet**

### **Spårbarhet**

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska namnet och tillverkningsnumret på den administrerade produkten tydligt registreras.

### **Överkänslighet**

Allergiska reaktioner t.ex. överkänslighetsreaktioner kan förekomma med Kovaltry.

Om symtom på överkänslighet uppträder, ska patienten tillrådas att omedelbart avbryta användningen av läkemedlet och kontakta läkare.

Patienten bör informeras om de tidiga tecknen på överkänslighetsreaktioner såsom nässelfeber, illamående, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotension och anafylaxi.

Vid chocktillstånd ska gällande medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

## **Inhibitorer**

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobuliner riktade mot den prokoagulerande effekten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den modifierade metoden. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII, där risken är störst inom de 20 första exponeringsdagarna. I sällsynta fall kan inhibitorer utvecklas efter fler än 50 exponeringsdagar men risken fortsätter livslångt även om detta är mindre vanligt.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där låg titer utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

I allmänhet bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant med avseende på utveckling av inhibitorer genom lämpliga kliniska observationer och laborietester (se avsnitt Dosering och administreringsätt). Om förväntade faktor VIII-nivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningar inte kontrolleras trots adekvat dos, bör test för faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga halter av inhibitorer är faktor VIII-behandlingen eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör därför övervägas. Behandling av sådana patienter ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

## **Kardiovaskulära händelser**

Hemofilipatienter med kardiovaskulära riskfaktorer eller sjukdom kan löpa samma risk att utveckla kardiovaskulära händelser som patienter utan hemofili efter koagulationen har normaliserats av behandling med FVIII. Stegring av FVIII-nivåer efter administrering kan ge, i synnerhet hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer, minst samma risk för kärlförslutning eller hjärtinfarkt som för patienter utan hemofili. Därför ska patienter undersökas för kardiovaskulära riskfaktorer.

### **Kateterrelaterade komplikationer**

Om en central venkateter (CVK) krävs, ska risken för CVK-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället beaktas. Dessa komplikationer har inte varit associerade med själva läkemedlet.

### **Pediatrik population**

Angivna varningar och försiktighetsmått gäller både vuxna och barn.

### **Natriuminnehåll**

*För styrkorna 250/500/1 000 IE*

Efter beredning innehåller detta läkemedel 0,081 mmol natrium per injektionsflaska färdigberedd lösning (motsvarande 1,86 mg per injektionsflaska). Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

*För styrkorna 2 000/3 000 IE*

Efter beredning innehåller detta läkemedel 0,156 mmol natrium per injektionsflaska färdigberedd lösning (motsvarande 3,59 mg per injektionsflaska). Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **Interaktioner**



Interaktioner mellan produkter med human koagulationsfaktor VIII (rDNA) och andra läkemedel har inte rapporterats.

## **Graviditet**

Kategori B:2.

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med faktor VIII. Då hemofili typ A är ytterst sällsynt hos kvinnor, finns det ingen tillgänglig erfarenhet från användning av faktor VIII under graviditet och amning.

Därför ska faktor VIII användas under graviditet endast då ett uttalat behov föreligger.

## **Amning**

Grupp IVa.

Det är okänt om Kovaltry utsöndras i bröstmjolk. Utsöndringen hos djur har inte studerats. Därför ska faktor VIII användas under amning endast då ett uttalat behov föreligger.

## **Fertilitet**

Inga fertilitetsstudier på djur har utförts med Kovaltry och dess effekt på människans fertilitet har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier. Eftersom Kovaltry är ett ersättningsprotein för endogen faktor VIII förväntas ingen negativ effekt på fertiliteten.

## **Trafik**

Om patienter upplever yrsel eller andra symtom som påverkar koncentrations- och reaktionsförmågan rekommenderas det att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen har avklingat.

## **Biverkningar**

### **Sammanfattning av säkerhetsprofilen**

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan inkludera angioödem, sveda och brännande känsla vid infusionsstället, frossa, blodvallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, nässelfeber, hypotension, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, täthet i bröstet, stickningar, kränkning och väsande andning) har observerats och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock).

Utveckling av antikroppar mot mus- och hamsterprotein med tillhörande överkänslighetsreaktioner kan förekomma.

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive Kovaltry. Om sådana inhibitorer utvecklas visar sig detta som ett tillstånd med otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialistcenter för hemofili.

### **Biverkningar i tabellform**

Nedanstående tabell följer klassificering av organsystem enligt MedDRA System (SOC och föredragen term). Frekvenser anges enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 2: Biverkningsfrekvens i kliniska studier**

<b>MedDRA standard System/organ-klass</b>	<b>Biverkningar</b>	<b>Frekvens</b>
	Lymfadenopati	vanlig

<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Inhiberande FVIII-antikroppar	mycket vanlig (PUP)* mindre vanlig (PTP)*
<b>Hjärtat</b>	Palpitation, sinustakykardi	vanlig
<b>Magtarmkanalen</b>	Buksmärta, bukbesvär, dyspepsi	vanlig
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Pyrexia, obehag i bröstet, reaktioner vid injektionsstället**	vanlig
<b>Immunsystemet</b>	Överkänlighet	mindre vanlig
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk, yrsel Dysgeusi	vanlig mindre vanlig
<b>Psykiska störningar</b>	Insomni	vanlig
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Pruritus, hudutslag***, allergisk dermatit Urtikaria	vanlig mindre vanlig
<b>Blodkärl</b>	Blodvallningar	mindre vanlig

\*Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = previously treated patients = patienter som har behandlats tidigare , PUP = previously untreated patients = patienter som ej har behandlats tidigare

\*\* inkluderar extravasation vid injektionsstället, hematom vid injektionsstället, smärta vid infusionsstället, klåda vid infusionsstället, svullnad vid infusionsstället

\*\*\* hudutslag, erytematöst hudutslag, pruritiskt hudutslag

### *Pediatriisk population*

I slutförda kliniska studier med 71 tidigare behandlade pediatriiska patienter var frekvens, typ och allvarlighetsgrad på biverkningarna desamma som hos vuxna.

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Inga överdoseringsymtom har rapporterats för human rekombinant koagulationsfaktor VIII.

## **Farmakodynamik**

### **Verkningsmekanism**

Faktor VIII/von Willebrand-faktor (vWF) komplexet består av två molekyler (faktor VIII och vWF) med olika fysiologiska funktioner. När faktor VIII infunderas i en patient med hemofili binds denna till patientens egen vWF i cirkulationen. Aktiverad faktor VIII fungerar som co-faktor för aktiverad faktor IX, vilket påskyndar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur förändrar fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas.

Hemofili A är en könsbunden ärftlig koagulationsstörning orsakad av sänkta nivåer av faktor VIII:C och ger rikliga blödningar i leder,

muskler och inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av oavsiktlig skada eller kirurgiskt ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av faktor VIII, vilket möjliggör en tillfällig korrigerande av faktor VIII-bristen och därmed korrigerande av blödningstendenserna.

Det bör noteras att jämförelser av annual bleeding rate (ABR) mellan olika faktorkoncentrat och olika kliniska studier inte låter sig göras.

Kovaltry innehåller inte von Willebrands faktor.

### **Farmakodynamisk effekt**

Den aktiverade partiella tromboplastintiden (APTT) är förlängd hos människor med hemofili. Bestämning av APTT är en konventionell *in vitro* metod för att fastställa biologisk aktivitet av faktor VIII. Behandling med rFVIII normaliserar APTT liknande den som uppnås med plasmaderiverad faktor VIII.

### **Klinisk effekt och säkerhet**

#### *Kontroll och prevention av blödning*

Två öppna, icke-kontrollerade, randomiserade crossover-, multicenterstudier med tidigare behandlade vuxna/ungdomar med svår hemofili A (< 1%) och en öppen, icke-kontrollerad multicenterstudie med tidigare behandlade barn < 12 år med svår hemofili A utfördes.

Sammanlagt har 204 försökspersoner ingått i det kliniska studieprogrammet. 153 försökspersoner var  $\geq 12$  år och 51 < 12 år. 140 försökspersoner behandlades i minst 12 månader och 55 av dessa fick behandling under en mediantid på 24 månader.

**Tabell 3: Förbrukning och övergripande framgångsfrekvenser (patienter behandlade endast med profylax)**

	Yngre barn (0 <6 år)	Äldre barn (6 <12 år)	Ungdomar och vuxna 12-65 år			Totalt
			Studie 1	Studie 2 2 doser/vecka	Studie 2 3 doser/vecka	
<b>Studiedeltagare</b>	25	26	62	28	31	172
<b>Dos/profylax-injektion. IE/kg kroppsvikt median (min. max)</b>	36 IE/kg (21; 58 IE/kg)	32 IE/kg (22; 50 IE/kg)	31 IE/kg (21; 43 IE/kg)	30 IE/kg (21; 34 IE/kg)	37 IE/kg (30; 42 IE/kg)	32 IE/kg (21; 58 IE/kg)
<b>ABR - alla blödningar (median. Q1.Q3)</b>	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)

	Yngre barn (0 <6 år)	Äldre barn (6 <12 år)	Ungdomar och vuxna 12-65 år			Totalt
			Studie 1	Studie 2 2 doser/vecka	Studie 2 3 doser/vecka	
Dos/injektion för behandling av blödning Median (min; max)	39 IE/kg (21;72 IE/kg)	32 IE/kg (22; 50 IE/kg)	29 IE/kg (13; 54 IE/kg)	28 IE/kg (19; 39 IE/kg)	31 IE/kg (21; 49 IE/kg)	31 IE/kg (13; 72 IE/kg)
Framgångsfrekvens *	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR annualiserad blödningsfrekvens

Q1 första kvartilen; Q3 tredje kvartilen

\*framgångsfrekvens definierad som % av blödningar behandlade framgångsrikt med  $\leq$  2 infusioner

## Farmakokinetik

Den farmakokinetiska (PK) profilen för Kovaltry utvärderades hos PTP:er med svår hemofili A som fick 50 IE/kg och inkluderade 21 försökspersoner  $\geq$  18 år, 5 försökspersoner  $\geq$  12 år och  $<$  18 år och 19 försökspersoner  $<$  12 år.

En populationsfarmakokinetisk modell utvecklades på basis av alla tillgängliga mätningar av FVIII (från täta PK-provtagningar och alla recovery-prover) från de 3 kliniska studierna vilket möjliggjorde beräkning av PK-parametrar för försökspersonerna i de olika studierna. Tabell 4 nedan visar PK-parametrar baserade på den populationsfarmakokinetiska modellen.

**Tabell 4: PK-parametrar (geometriskt medelvärde (% CV)) på basis av kromogen analys. \***

PK-paramete r	≥ 18 år N=109	12-<18 år N=23	6-<12 år N=27	0-<6 år N=24
T <sub>1/2</sub> (tim)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IE.tim/dl)**	1 858 (38)	1 523 (27)	1 242 (35)	970 (25)
CL (dl/tim/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V <sub>ss</sub> (dl/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)
* Baserat på populationsfarmakokinetiska skattningar				
**AUC beräknad för en dos på 50 IE/kg				

Upprepade PK-mätningar efter 6 till 12 månader med profylaktisk behandling med Kovaltry tydde inte på några relevanta förändringar av PK-karakteristika efter långtidsbehandling.

I en internationell studie med 41 kliniska laboratorier utvärderades Kovaltrys prestanda i FVIII:C-analyser och jämfördes med en marknadsförd fullängds rFVIII-produkt. Konsekventa resultat



fastställdes för båda produkterna. Kovaltrys FVIII:C kan mätas i plasma med en enstegs koagulationsanalys liksom med en kromogen analys med användning av rutin laboratoriemetoder.

Analys av alla dokumenterade *inkrementella* "recoveries" hos tidigare behandlade patienter visade en medianökning på > 2 % (> 2 IE/dl) per IE/kg kroppsvikt för Kovaltry. Detta resultat är jämförbart med de värden som rapporterats för faktor VIII deriverad ur human plasma. Det fanns ingen relevant förändring över den 6-8 månader långa behandlingstiden.

**Tabell 5: Inkrementellarecoveryresultat i fas III**

Studiedeltagare	N=115
Resultat av kromogen analys Median; (Q1; Q3) (IE/dl / IE/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Resultat av enstegsanalys Median; (Q1; Q3) (IE/dl / IE/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

## Prekliniska uppgifter

Prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, *in vitro* gentoxicitet, och kortvariga allmäntoxicitetsstudier med upprepade doser visade inte några särskilda risker för människa.

Allmäntoxicitetsstudier som var längre än 5 dagar samt studier avseende reproduktionstoxicitet och karcinogenicitet har inte genomförts. Sådana studier anses inte vara meningsfulla på grund

av bildandet av antikroppar mot heterologa humana proteiner hos djur. FVIII är ett endogen protein och är inte känt för att orsaka några reproduktionsrelaterade eller karcinogena effekter.

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 250/500/1 000/2 000/3 000 IE human koagulationsfaktor VIII.

- En ml Kovaltry 250 IE innehåller efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor ungefär 100 IE (250 IE / 2,5 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).
- En ml Kovaltry 500 IE innehåller efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor ungefär 200 IE (500 IE / 2,5 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).
- En ml Kovaltry 1000 IE innehåller efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor ungefär 400 IE (1 000 IE / 2,5 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).
- En ml Kovaltry 2000 IE innehåller efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor ungefär 400 IE (2 000 IE / 5 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).
- En ml Kovaltry 3000 IE innehåller efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor ungefär 600 IE (3 000 IE / 5 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).

Styrkan (IE) beräknas med kromogen analys enligt den Europeiska farmakopén. Den specifika aktiviteten hos Kovaltry är ca 4 000 IE/mg protein.

Oktokog alfa (fullängds rekombinant human koagulationsfaktor VIII (rDNA)) är ett renat protein som har 2 332 aminosyror. Det framställs med rekombinant DNA-teknik i njurceller från babyhamster (BHK) i vilka den humana faktor VIII-genen har införts. Kovaltry framställs utan att något protein från människa eller djur tillsätts under cellodlingsprocessen, reningen eller den slutliga formuleringen.

## **Förteckning över hjälpämnen**

### **Pulver**

Sackaros

Histidin

Glycin

Natriumklorid

Kalciumklorid

Polysorbat 80

### **Spädningsvätska**

Vatten för injektionsvätskor

## **Blandbarhet**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Använd endast medföljande infusionsset för beredning och injektion eftersom behandlingssvikt kan inträffa på grund av att human rekombinant koagulationsfaktor VIII kan adsorberas av insidan på viss infusionsutrustning.

## **Miljöpåverkan**

## *Oktokog alfa*

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

## **Detaljerad miljöinformation**

*Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.*

Octocog alfa (recombinant factor VIII) is a glucoprotein exhibiting anti-haemophilic activity. It has the identical structure of the human factor VIII.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

30 månader

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning efter beredning har visats i 3 timmar vid rumstemperatur.

Av mikrobiologiska skäl ska läkemedlet användas omedelbart efter rekonstituering. Om det inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden under och före användning.

Kylförvara inte efter rekonstituering.

## **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna och de förfyllda sprutorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Under den totala hållbarhetstiden på 30 månader kan det förpackade läkemedlet förvaras vid högst 25 °C under en begränsad period på 12 månader. I sådana fall går läkemedlet ut i slutet av 12-månadersperioden eller vid det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan, beroende på vilket som inträffar först. Det nya utgångsdatumet måste noteras på ytterkartongen.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt Hållbarhet.

## **Särskilda anvisningar för destruktion**

Kovaltry är försedd med bipacksedel som innehåller detaljerade instruktioner för färdigställande och administrering.

Det rekonstituerade läkemedlet är en klar och färglös lösning.

Kovaltry pulver ska endast beredas med den medföljande spädningsvätskan (2,5 ml eller 5 ml vatten för injektionsvätskor) i den förfyllda sprutan och med användning av adaptern till injektionsflaskan. Vid användning för infusion måste läkemedlet beredas under aseptiska förhållanden. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den komponenten inte användas.

Efter beredning är lösningen klar. Parenterala läkemedel ska före administrering inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Använd inte Kovaltry om lösningen innehåller partiklar eller är grumlig.

Efter beredning, dras lösningen upp i sprutan. Kovaltry ska beredas och administreras med de komponenter (adapter till injektionsflaskan, förfylld spruta, infusionsset) som medföljer i förpackningen.

Det färdigberedda läkemedlet måste filtreras före administrering så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas. Filtrering uppnås genom användning av adaptern till injektionsflaskan.

Det medföljande infusionssetet för intravenös injektion får inte användas till att dra upp blod eftersom det innehåller ett inbyggt filter.

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE* Pulver: fast, vitt till gulaktigt. Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor, en klar lösning.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 1496:88, F, Övriga förskrivare: tandläkare

*Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE* Pulver: fast, vitt till gulaktigt. Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor, en klar lösning.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 2947:52, F, Övriga  
förskrivare: tandläkare

*Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE* Pulver: fast, vitt till gulaktigt. Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor, en klar lösning.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 5848:78, F, Övriga  
förskrivare: tandläkare

*Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 2000 IE* Pulver: fast, vitt till gulaktigt. Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor, en klar lösning.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 11651:30, F, Övriga  
förskrivare: tandläkare

*Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 3000 IE* Pulver: fast, vitt till gulaktigt. Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor, en klar lösning.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 17453:82, F, Övriga  
förskrivare: tandläkare