

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kovaltry 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Kovaltry 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Kovaltry 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Kovaltry 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Kovaltry 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 250/500/1 000/2 000/3 000 IU ihmisen hyytymistekijä VIII:aa.

- Yksi ml Kovaltry 250 IU -valmistetta sisältää noin 100 IU (250 IU / 2,5 ml) ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) injektionesteisiin käytettävään veteen liuottamisen jälkeen.
- Yksi ml Kovaltry 500 IU -valmistetta sisältää noin 200 IU (500 IU / 2,5 ml) ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) injektionesteisiin käytettävään veteen liuottamisen jälkeen.
- Yksi ml Kovaltry 1000 IU -valmistetta sisältää noin 400 IU (1 000 IU / 2,5 ml) ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) injektionesteisiin käytettävään veteen liuottamisen jälkeen.
- Yksi ml Kovaltry 2000 IU -valmistetta sisältää noin 400 IU (2 000 IU / 5 ml) ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) injektionesteisiin käytettävään veteen liuottamisen jälkeen.
- Yksi ml Kovaltry 3000 IU -valmistetta sisältää noin 600 IU (3 000 IU / 5 ml) ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:aa (INN: oktokogialfa) injektionesteisiin käytettävään veteen liuottamisen jälkeen.

Vahvuus (IU) määritetään käyttämällä Euroopan farmakopean kromogeenista määritystä. Kovaltry-valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 4 000 IU/mg proteiinia.

Oktokogialfa (täyspitkä rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (rDNA)) on puhdistettu proteiini, jossa on 2 332 aminohappoa. Se tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla hamsterin munuaissoluissa (BHK, baby hamster kidney -solut), joihin ihmisen hyytymistekijä VIII:n geeni on viety. Kovaltry valmistetaan siten, että solunviljelyprosessissa, puhdistamisessa tai lopullisessa valmisteessa ei ole käytetty lainkaan ihmisestä tai eläimistä peräisin olevaa proteiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (injektiopullon liitinosa)

Injektiokuiva-aine: kiinteä, valkoinen mahdollisesti hieman kellertävä.

Liutin: injektionesteisiin käytettävä vesi, kirkas liuos.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Verenvuodon hoito ja ehkäisy hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsivillä potilailla. Kovaltry-valmistetta voidaan käyttää kaikille ikäryhmille.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Hoito on suoritettava hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### Hoidon seuranta

Hyytymistekijä VIII:n pitoisuuden asiamukaista määrittämistä hoidon aikana suositellaan sopivan lääkeannoksen ja annosvälin määrittämiseksi. Yksittäisten potilaiden vaste hyytymistekijä VIII:lle voi vaihdella, mikä näkyy erilaisina puoliintumisaikoina ja saantoina. Ali- ja ylipainoisten potilaiden kehonpainoon perustuvaa annosta voi olla tarpeen muuttaa.

Erityisesti suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä korvaushoidon tarkka seuranta hyytymisanalyysin (plasman hyytymistekijä VIII:n aktiivisuuden) avulla on välttämätöntä.

#### Annostus

Korvaushoidon annostus ja kesto riippuvat hyytymistekijä VIII:n puutteen vaikeusasteesta, verenvuodon määrästä ja vuotokohdasta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Hyytymistekijä VIII:n yksikköinä on käytetty kansainvälistä yksikköä (IU), joka on suhteutettu voimassaolevaan hyytymistekijä VIII -valmisteita koskevaan WHO:n standardiin. Plasman hyytymistekijä VIII -aktiivisuus ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa eräiseen plasman hyytymistekijä VIII:n kansainväliseen standardiin).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijä VIII -aktiivisuutta vastaa hyytymistekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

#### *Hoito tarvittaessa*

Vaadittavan hyytymistekijä VIII -annoksen laskeminen perustuu kokemukseräiseen havaintoon siitä, että 1 kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijä VIII:aa painokiloa kohti nostaa plasman hyytymistekijä VIII -aktiivisuutta 1,5 % - 2,5 %:lla normaalista aktiivisuudesta.

Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

Tarvittavat yksiköt = paino (kg) x haluttu hyytymistekijä VIII -tason nousu (% tai IU/dl) x havaitun palautumisen käänteisluku (ts. 0,5 kun palautuminen on 2 %)

Annettavan määrän ja antotiheyden määrittämisessä on tavoitteena oltava aina kliinisen tehon saavuttaminen kussakin yksittäisessä tapauksessa.

Hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus ei saisi laskea seuraavissa vuototyypeissä taulukossa esitetyn tason alapuolelle (% normaalista) vastaavana hoitojakson aikana. Seuraavasta taulukosta voidaan katsoa ohjeita annostukseen vuotoepisodiin aikana ja leikkauksissa:

**Taulukko 1: Ohjeita annostukseen vuotoepisodien aikana ja leikkauksissa**

<b>Vuodon voimakkuus/ Kirurginen toimenpide</b>	<b>Tarvittava hyytymistekijä VIII - taso (%) (IU/dl)</b>	<b>Antotiheys (tunti)/ Hoidon kesto (päivä)</b>
<u>Verenvuoto</u>  Varhaisvaiheen nivelvuoto, lihaksen tai suuontelon vuoto	20 - 40	Toistetaan 12 - 24 tunnin välein. Vähintään vuorokauden ajan kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisoodi on mennyt ohi tai paraneminen tapahtunut.
Suurehko nivelvuoto, lihaksen vuoto tai hematooma	30 - 60	Infuusio toistetaan 12 - 24 tunnin välein 3 - 4 vuorokauden ajan tai pitempään kunnes kipu ja akuutit vaivat lakkaavat.
Henkeä uhkaavat verenvuodot	60 - 100	Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein kunnes uhka poistuu.
<u>Leikkaus</u>  Pieni leikkaus kuten hampaanpoisto	30 - 60	24 tunnin välein vähintään vuorokauden ajan kunnes paraneminen on tapahtunut.
Suuri leikkaus	80 - 100  (pre- ja postoperatiivisesti)	Infuusio toistetaan 8 - 24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus pysyy 30 - 60 %:n (IU/dl) tasolla.

### *Profylaksi*

Pitkäaikaiseen vuotoprofylaksiin vaikeassa hemofilia A:ssa Kovaltry-valmisteeseen tavallinen annos nuorille ( $\geq 12$ -vuotiaat) ja aikuisille potilaille on 20 - 40 IU painokiloa kohti kahdesti tai kolmesti viikossa.

Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla tarpeen käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

### *Pediatriiset potilaat*

Turvallisuuden ja tehontutkimus on tehty 0-12-vuotiailla lapsilla (ks. kohta 5.1); tietoja alle 1-vuotiaiden lasten hoidosta on saatavilla rajoitetusti. Suositellut estohoitoannokset ovat 20-50 IU/kg kahdesti viikossa, kolmesti viikossa tai joka toinen päivä, riippuen yksilöllisistä tarpeista. 12 vuotta täyttäneille pediatriisille potilaille annossuositukset ovat samat kuin aikuisille.

### Antotapa

Laskimoon.

Kovaltry injisoidaan laskimoon 2-5 minuutin aikana riippuen annettavasta kokonaismäärästä.

Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).

Ks. kohdasta 6.6 ja pakkausselosteesta ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttövalmiiksi ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tunnettu allerginen reaktio hiiren tai hamsterin proteiineille.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero kirjattava selvästi muistiin.

### Yliherkkyys

Allergiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia Kovaltry-valmistetta käytettäessä.

Potilaita on neuvottava lopettamaan tämän lääkevalmisteen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteys lääkäriin, jos yliherkkyysoireita ilmenee.

Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden, mukaan lukien nokkosihottuma, pahoinvointi, yleistynyt nokkosihottuma, ahdistava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia, varhaisista merkeistä.

Sokkitapauksissa on sokkihoito toteutettava tavanomaisten sokin hoito-ohjeiden mukaisesti.

### Inhibiittorit

Hyytymistekijä VIII:aa neutraloivien vasta aineiden (inhibiittoreiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät hyytymistekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta hyytymistekijä VIII:lle. Riski on suurin 20 ensimmäisen altistuspäivän aikana. Joskus harvoin inhibiittoreita voi muodostua ensimmäisen 50 altistuspäivän jälkeen. Riski inhibiittoreiden muodostumiselle on elinikäinen vaikkakin melko harvinainen.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittori titteristä. Riittämättömän kliinisen vasteen riski on pienempi, jos inhibiittoreiden pitoisuus on matala.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriokokein (ks. kohta 4.2).

Jos odotettuja hyytymistekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava hyytymistekijä VIII:n inhibiittorien esiintyminen. Jos potilaalla on korkea inhibiittoripitoisuus, hyytymistekijä VIII -hoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeutisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta hemofiasta ja hyytymistekijä VIII:n inhibiittoreista.

### Kardiovaskulaariset tapahtumat

Hemofiliapotilailla, joilla on sydän- ja verisuonitauteja tai niiden riskitekijöitä, voi olla samanlainen riski kardiovaskulaaristen tapahtumien saamiseen kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, kun hyytyminen on saatettu normaaliksi FVIII-hoidon avulla. Annostelun jälkeiset suurentuneet FVIII-pitoisuudet voivat aiheuttaa potilaille ainakin samanlaisen riskin saada verisuonitukos tai sydäninfarkti kuin hemofiliaa sairastamattomilla potilailla, etenkin niillä, joilla on ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä. Vastaavasti potilaat tulee tarkastaa kardiovaskulaaristen riskien varalta.

### Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos toimenpide edellyttää keskuslaskimokatetria, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteremia ja katetrointikohdan tromboosi. Näiden komplikaatioiden ei ole arvioitu liittyvän itse valmisteeseen.

## Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

## Natriumisisältö

*250/500/1 000 IU:n vahvuus*

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen tämä lääkevalmiste sisältää 0,081 mmol natriumia /käyttövalmista liuosta sisältävä injektiopullo (vastaten 1,86 mg /injektiopullo). Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

*2 000/3 000 IU:n vahvuus*

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen tämä lääkevalmiste sisältää 0,156 mmol natriumia /käyttövalmista liuosta sisältävä injektiopullo (vastaten 3,59 mg/injektiopullo). Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ihmisen hyytymistekijä VIII (rDNA) -valmisteilla ei ole raportoitu olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Hyytymistekijä VIII:lla ei ole tehty lisääntymistä koskevia tutkimuksia eläimillä. Koska hemofilia A:n esiintyminen naisilla on harvinaista, ei kokemusta hyytymistekijä VIII:n käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ole. .

Siksi hyytymistekijä VIII:aa tulisi käyttää raskauden aikana vain silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Kovaltry ihmisen rintamaitoon. Erittymistä ei ole tutkittu eläimillä. Siksi hyytymistekijä VIII:aa tulisi käyttää imetyksen aikana vain, kun se on ehdottoman välttämätöntä.

### Hedelmällisyys

Kovaltry-valmisteen vaikutusta eläinten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eikä sen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ole vahvistettu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Koska Kovaltry on endogeenistä hyytymistekijä VIII:aa korvaava proteiini, sillä ei odoteta olevan haittavaikutuksia hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Jos potilailla esiintyy huimausta tai muita oireita, jotka vaikuttavat heidän keskittymis- tai reaktiokykyynsä, on suositeltavaa etteivät he aja autoa tai käytä koneita, kunnes reaktio häviää.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yliherkkyyso- ja allergiareaktioita (esim. angioedeema, pistoskohdan polte ja kirvely, vilunväristykset, punoitus, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, hypotensio, letargia, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rintakehässä, kihelmöinti, oksentelu, vinkuva hengitys) on havaittu ja ne voivat joissain tapauksissa johtaa vaikeaan anafylaksiaan (mukaan lukien sokki). Vasta-aineiden kehittymistä hiiren tai hamsterin proteiinille ja tähän liittyviä yliherkkyysoreaktioita saattaa esiintyä.

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat hyytymistekijä VIII hoitoa, kuten Kovaltry. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se voi näkyä riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiakeskukseen.

### Haittavaikutustaulukko

Alla oleva taulukko on MedDRA-elinluokituksen mukainen (elinjärjestelmä ja suositeltava termi). Esiintymistiheydet on arvioitu seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ).

Haittavaikutukset esitetään kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 2: Haittavaikutusten yleisyys kliinisissä tutkimuksissa**

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintyvyys</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	Lymfadenopatia	Yleinen
	Hyytymistekijä VIII:n inhibitio	Hyvin yleinen (PUP)* Melko harvinainen (PTP)*
<b>Sydän</b>	Palpitaatio, sinustakykardia	Yleinen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Vatsakipu, vatsavaivat, dyspepsia	Yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Pyreksia, epämiellyttävä tunne rintakehässä, injektioaikan reaktiot**	Yleinen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Yliherkkyys	Melko harvinainen
<b>Hermosto</b>	Päänsärky, huimaus	Yleinen
	Dysgeusia	Melko harvinainen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unettomuus	Yleinen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Kutina, ihottuma***, allerginen dermatiitti	Yleinen
	Urtikaria	Melko harvinainen
<b>Verisuonisto</b>	Punoitus	Melko harvinainen

\* Yleisyys perustuu kaikilla hyytymistekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = aiemmin hoitamattomat potilaat

\*\*sisältää seuraavat: injektioaikan ekstravasaatio, hematooma, infuusiokohdan kipu, kutina, turvotus

\*\*\* ihottuma, punoittava ihottuma, kutiava ihottuma

### *Pediatriset potilaat*

Päätökseen saaduissa kliinisissä tutkimuksissa, johon osallistui 71 aiemmin hoidettua pediatria potilasta, haittavaikutusten esiintyvyyden, tyyppin ja vaikeusasteen todettiin olevan lapsilla sama kuin aikuisilla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### 4.9 Yliannostus

Ihmisen rekombinantin hyytymistekijä VIII:n yliannostuksen oireita ei ole raportoitu.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: veren hyytymistekijät, hyytymistekijä VIII, ATC-koodi: B02BD02

##### Vaikutusmekanismi

Hyytymistekijä VIII/von Willebrandin tekijä (vWF) -kompleksi käsittää kaksi molekyyliä (hyytymistekijä VIII ja vWF), joiden fysiologinen tehtävä on erilainen. Hemofiliapotilaalle annettaessa hyytymistekijä VIII sitoutuu vWF-tekijään potilaan verenkierrossa. Aktivoitunut hyytymistekijä VIII toimii aktivoituneen hyytymistekijä IX:n kofaktorina kiihdyttäen hyytymistekijä X:n muuttumista aktivoituneeksi hyytymistekijä X:ksi. Aktivoitunut hyytymistekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuttaa sitten fibrinogeenin fibriniiniksi ja hyytyminen voi tapahtua. Hemofilia A on sukupuoleen sidottu perinnöllinen veren hyytymishäiriö, joka johtuu hyytymistekijä VIII:C -puutoksesta ja aiheuttaa voimakasta vuotoa niveliin, lihaksiin ja sisäelimiin, joko spontaanisti tai vamman tai leikkauksen seurauksena. Korvaushoidon ansiosta hyytymistekijä VIII:n tasot kohoavat, jolloin hyytymistekijän puutos ja vuototaipumus tilapäisesti korjaantuvat.

On huomioitava, että vuosittainen vuotomäärä (ABR) ei ole vertailukelpoinen eri hyytymistekijävalmisteiden ja eri kliinisten tutkimusten välillä.

Kovaltry ei sisällä von Willebrandin tekijää.

##### Farmakodynaamiset vaikutukset

Aktivoitu partiaallinen tromboplastiini-aika (aPTT) on pidentynyt hemofiliapotilailla. aPTT:n määrittäminen on tavallinen hyytymistekijä VIII:n biologisen aktiivisuuden selvittämiseen käytetty *in vitro* -menetelmä. rFVIII-hoito normalisoi aPTT:n samalla tavoin kuin plasmasta eristetyn hyytymistekijä VIII:n antaminen.

##### Kliininen teho ja turvallisuus

###### *Verenvuodon hallinta ja ehkäisy*

Aiemmin hoitoa saaneilla aikuisilla/nuorilla, joilla oli vaikea hemofilia A (< 1 %) tehtiin kaksi avointa vaihtovuoroista kontrolloimatonta satunnaistettua monikeskustutkimusta ja aiemmin hoitoa saaneilla < 12-vuotiailla lapsilla, joilla oli vaikea hemofilia A, tehtiin yksi avoin, kontrolloimaton monikeskustutkimus.

Kliiniseen tutkimusohjelmaan on otettu mukaan kaikkiaan 204 tutkimushenkilöä, joista 153 henkilöä  $\geq$  12-vuotiaita ja 51 henkilöä < 12-vuotiaita. 140 tutkimushenkilöä sai hoitoa vähintään 12 kuukauden ajan, ja näistä henkilöistä 55 sai hoitoa keskimäärin (mediaani) 24 kuukauden ajan.



**Taulukko 3: Käyttö ja kokonaisuonnistumisprosentit (vain estohoitoa saaneet potilaat)**

	Lapset (0 < 6- vuotiaat)	Lapset (6 < 12- vuotiaat)	Nuoret ja aikuiset 12-65-vuotiaat			Yhteensä
			Tutkimu s 1	Tutkimu s 2  Annostel u 2 x/vko	Tutkimu s 2  Annostel u 3 x/vko	
<b>Tutkimukseen osallistuneet</b>	25	26	62	28	31	172
<b>Annos/estohoitoinjektio, IU/kg (BW) mediaani (min, maks.)</b>	36 IU/kg (21; 58 IU/kg)	32 IU/kg (22; 50 IU/kg)	31 IU/kg (21-43 IU /kg)	30 IU/kg (21-34 IU /kg)	37 IU/kg (30-42 IU /kg)	32 IU/kg (21-58 IU/kg)
<b>ABR – kaikki vuodot (mediaani, 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)
<b>Annos/injektio vuodon hoitoon Mediaani (min; maks.)</b>	39 IU/kg (21;72 IU /kg)	32 IU/kg (22; 50 IU/kg)	29 IU/kg (13; 54 IU/kg)	28 IU/kg (19; 39 IU/kg)	31 IU/kg (21; 49 IU/kg)	31 IU/kg (13; 72 IU/kg)
<b>Onnistumisprosentti*</b>	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR vuosittainen vuotomäärä (annual bleed rate)

Q1 ensimmäinen kvartiili; Q3 kolmas kvartiili

BW: Paino (body weight)

\*Onnistumisprosentti, joka on määritelty seuraavasti: =/< 2 infuusiolla onnistuneesti hoidettujen vuotojen prosentuaalinen osuus (%)

## 5.2 Farmakokinetiikka

Kovaltry-valmisteen farmakokineettistä profiilia arvioitiin aiemmin hoidetuilla potilailla, joilla oli vaikea hemofilia A, sen jälkeen, kun he olivat saaneet 50 IU/kg seuraavasti: 21 tutkimushenkilöllä iältään ≥ 18 vuotta; 5 henkilöllä iältään ≥ 12 vuotta mutta < 18 vuotta; ja 19 henkilöllä iältään < 12 vuotta.

Kolmen kliinisen tutkimuksen kaikkien saatavilla olevien farmakokineettisten FVIII-näytteiden perusteella kehitettiin populaatiofarmakokineettinen malli. Tämän mallin avulla voitiin laskea tutkimushenkilöiden farmakokineettiset parametrit muissa tutkimuksissa. Alla olevassa taulukossa 4 esitetään farmakokineettiset parametrit tähän malliin perustuen.

**Taulukko 4: Farmakokineettiset (PK-) parametrit (geometrinen keskiarvo (% CV)) kromogeeniseen määrittelyyn perustuen.\***

PK-parametri	≥ 18-vuotiaat N=109	12-< 18-vuotiaat N=23	6-< 12-vuotiaat N=27	0-< 6-vuotiaat N=24
T <sub>1/2</sub> (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IU.h/dl) **	1 858 (38)	1 523 (27)	1 242 (35)	970 (25)
CL (dl/h/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)

\* perustuu populaatiofarmakokineettisiin estimaatteihin

\*\*AUC laskettu annokselle 50 IU/kg

6-12 kuukautta kestäneen Kovaltry-estohoidon jälkeen suoritetuissa toistuvissa farmakokineettisissä mittauksissa ei havaittu merkittäviä muutoksia farmakokineettisissä ominaisuuksissa pitkäaikaishoidon jälkeen.

Kansainvälisessä tutkimuksessa (41 kliinistä laboratoriotia) tutkittiin Kovaltry-valmistetta FVIII:C-määrittelyssä ja sitä verrattiin markkinoilla olevaan täyspitkään rFVIII-valmisteeseen. Valmisteiden osalta saatiin yhteneväiset tulokset. Kovaltry-valmisteen FVIII:C voidaan mitata plasmasta sekä yksivaiheisella hyytymismäärityksellä että kromogeenisella määrityksellä käyttäen tavanomaisia laboratoriomenetelmiä.

Kaikkien kirjattujen *inkrementaalisten* saantojen analyysi aiemmin hoidetuilla potilailla osoitti, että pitoisuuden mediaanin nousu oli > 2 % (> 2 IU/dl) per yksi IU/kg Kovaltry-valmistetta. Tämä tulos on samanlainen kuin ihmisplasmasta peräisin olevaa hyytymistekijä VIII:ta käytettäessä on ilmoitettu. 6-12 kuukauden hoitajakson aikana ei ollut merkittävää muutosta.

**Taulukko 5: Faasin III inkrementaalisten saantojen tulokset**

Tutkimukseen osallistuneet	N=115
Kromogeenisen määrityksen tulokset Mediaani; (Q1; Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Yksivaiheisen hyytymismäärityksen tulokset Mediaani; (Q1; Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta koskevien, *in vitro* -geenitoksisuus- ja lyhytaikaisten toistuvan annon toksisuustutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Toistuvan annon toksisuustutkimuksia, lisääntymistoksisuustutkimuksia ja karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Tällaisia tutkimuksia ei pidetä merkityksellisinä ihmisen heterologisia valkuaisaineita vastaan kohdistuvan eläinten vasta-ainetuotannon vuoksi. Lisäksi hyytymistekijä VIII on ihmisen luonnollinen proteiini eikä sen tiedetä aiheuttavan lisääntymiseen vaikuttavia tai karsinogeenisiä vaikutuksia.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kuiva-aine

Sakkaroosi

Histidiini

Glysiini

Natriumkloridi

Kalsiumkloridi

Polysorbaatti 80

## Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Vain mukana olevia infuusiovälineitä saa käyttää käyttövalmiiksi saattamisessa ja infuusiossa, koska ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:n tarttumisen joidenkin infuusiolaitteiden sisäpintoihin voi aiheuttaa hoidon epäonnistumisen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen valmisteen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 3 tuntia huoneenlämmössä.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti sen käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Älä säilytä käyttövalmista liuosta kylmässä.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ja esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

30 kuukauden kestoajan voimassaoloaikana tehdaspakattu valmiste voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C) 12 kuukauden ajan. Tässä tapauksessa valmisteen viimeinen käyttöpäivämäärä on tämän 12 kuukauden jakson lopussa tai valmisteen injektiopullon päällä mainittu viimeinen käyttöpäivämäärä, sen mukaan, kumpi päivämäärä on aikaisempi. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

Käyttövalmiiksi saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten**

Kovaltry-pakkauksen sisältö:

- yksi injektiopullo (10 ml:n kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, harmaa halogenobutylikumitulppa sekä alumiinisinetti), joka sisältää injektiokuiva-aineen
- yksi esitäytetty ruisku, jossa on 2,5 ml (250 IU:n, 500 IU:n ja 1 000 IU:n valmisteet) tai 5 ml (2 000 IU:n ja 3 000 IU:n valmisteet) liuotinta (kirkas injektiopullo tyyppin 1 lasia, harmaa bromobutylikumitulppa)
- ruiskun mäntä
- injektiopullon liitinosa
- injektiojanya/letkuvälineistö

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Kovaltry-valmisteen pakkausselosteessa on tarkka kuvilla varustettu käyttöohje käyttövalmiin liuoksen valmistukseen ja antoon.

Käyttövalmis lääkevalmiste on kirkas ja väritön liuos.

Kovaltry-injektiokuiva-aine liuotetaan vain pakkauksen esitäytetyssä ruiskussa olevaan liuottimeen (2,5 ml tai 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä) ja käyttäen injektiopullon liitinosaa. Valmiste on valmisteltava infuusiota varten aseptisissa olosuhteissa. Jos jokin pakkauksen välineistä on avattu tai vaurioitunut, älä käytä kyseistä välinettä.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa mahdollisten hiukkasten ja värimuutosten varalta. Kovaltry-valmistetta ei saa käyttää, jos liuoksessa on hiukkasia tai sameutta.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuos vedetään takaisin ruiskuun. Kovaltry on saatettava käyttövalmiiksi ja annettava kussakin pakkauksessa mukana olevia välineitä (injektiopullon liitinosaa, esitäytetty ruisku, injektio-kanyyli-/letkuvälineistö) käyttäen.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta. Kovaltry-valmiste suodatetaan injektiopullon liitinosaa käyttämällä.

Valmisteen mukana toimitettua injektio-kanyyli-/letkuvälineistöä ei saa käyttää veren ottamiseen, koska siinä on linjasuodatin.

Vain kerta-annoksena annettavaksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/15/1076/002 - Kovaltry 250 IU - liuotin (2,5 ml); esitäytetty ruisku (3 ml)  
EU/1/15/1076/012 - Kovaltry 250 IU - liuotin (2,5 ml); esitäytetty ruisku (5 ml)  
EU/1/15/1076/004 - Kovaltry 500 IU - liuotin (2,5 ml); esitäytetty ruisku (3 ml)  
EU/1/15/1076/014 - Kovaltry 500 IU - liuotin (2,5 ml); esitäytetty ruisku (5 ml)  
EU/1/15/1076/006 - Kovaltry 1000 IU - liuotin (2,5 ml); esitäytetty ruisku (3 ml)  
EU/1/15/1076/016 - Kovaltry 1000 IU - liuotin (2,5 ml); esitäytetty ruisku (5 ml)  
EU/1/15/1076/008 - Kovaltry 2000 IU - liuotin (5 ml); esitäytetty ruisku (5 ml)  
EU/1/15/1076/010 - Kovaltry 3000 IU - liuotin (5 ml); esitäytetty ruisku (5 ml)

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. Helmikuuta 2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Bayer HealthCare LLC  
800 Dwight Way  
Berkeley  
CA 94710  
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksa

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus: Voidakseen selvittää Kovaltry-valmisteen tehoa ja turvallisuutta aikaisemmin hoitamattomien potilaiden hoidossa, myyntiluvan haltijan tulee toimittaa meneillään olevan ”13400 – Leopold Kids Part B” -tutkimuksen tulokset	12/2022
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus: Voidakseen selvittää Kovaltry-valmisteen pitkäaikaishoidon tehoa ja turvallisuutta, myyntiluvan haltijan tulee toimittaa meneillään olevan “13400 - Leopold Kids extension” -tutkimuksen tulokset	12/2022

### **LIITE III**

### **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ULKOPAKKAUS - INJEKTIOPULLON LIITINOSA

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kovaltry 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Kovaltry 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Kovaltry 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Kovaltry 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
Kovaltry 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten  
rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kovaltry 250 IU sisältää (250 IU / 2,5 ml) = 100 IU/ml oktokogialfaa valmiissa liuoksessa.  
Kovaltry 500 IU sisältää (500 IU / 2,5 ml) = 200 IU/ml oktokogialfaa valmiissa liuoksessa.  
Kovaltry 1000 IU sisältää (1 000 IU / 2,5 ml) = 400 IU/ml oktokogialfaa valmiissa liuoksessa.  
Kovaltry 2000 IU sisältää (2 000 IU / 5 ml) = 400 IU/ml oktokogialfaa valmiissa liuoksessa.  
Kovaltry 3000 IU sisältää (3 000 IU / 5 ml) = 600 IU/ml oktokogialfaa valmiissa liuoksessa.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkaroosi, histidiini, glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, polysorbaatti 80.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten. Injektiopullon liitinosa

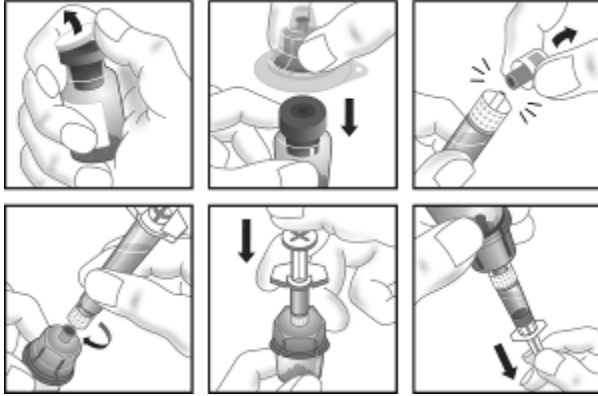
Injektiopullon liitinosa:

1 injektiopullo, jossa injektiokuiva-aine, liuosta varten, 1 esitäytetty ruisku, jossa injektionesteisiin käytettävää vettä, 1 injektiopullon liitinosa ja 1 injektiokanyyli-/letkuvälineistö

## 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon. Vain kerta-annoksena annettavaksi.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Käyttövalmiiksi saattaminen käyttäen injektiopullon liitinosaa. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.



## 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

## 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

## 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

EXP (12 kuukauden kuluttua, jos säilytetty alle 25 °C):.....

Älä käytä tämän päivämäärän jälkeen.

Voidaan säilyttää enintään 25 °C lämpötilassa korkeintaan 12 kuukauden ajan etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän voimassaoloaikana. Kirjaa uusi viimeinen käyttöpäivämäärä ulkopakkaukseen.

Valmiste on käytettävä 3 tunnin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Älä säilytä valmista liuosta kylmässä.

## 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ja esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1076/002 - Kovaltry 250 IU - liuotin (2,5 ml); esitäytetty ruisku (3 ml)  
EU/1/15/1076/012 - Kovaltry 250 IU - liuotin (2,5 ml); esitäytetty ruisku (5 ml)  
EU/1/15/1076/004 - Kovaltry 500 IU - liuotin (2,5 ml); esitäytetty ruisku (3 ml)  
EU/1/15/1076/014 - Kovaltry 500 IU - liuotin (2,5 ml); esitäytetty ruisku (5 ml)  
EU/1/15/1076/006 - Kovaltry 1000 IU - liuotin (2,5 ml); esitäytetty ruisku (3 ml)  
EU/1/15/1076/016 - Kovaltry 1000 IU - liuotin (2,5 ml); esitäytetty ruisku (5 ml)  
EU/1/15/1076/008 - Kovaltry 2000 IU - liuotin (5 ml); esitäytetty ruisku (5 ml)  
EU/1/15/1076/010 - Kovaltry 3000 IU - liuotin (5 ml); esitäytetty ruisku (5 ml)

**13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kovaltry 250  
Kovaltry 500  
Kovaltry 1000  
Kovaltry 2000  
Kovaltry 3000

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLO, JOSSA INJEKTIOKUIVA-AINETTA LIUOSTA VARTEN**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kovaltry 250 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Kovaltry 500 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Kovaltry 1000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Kovaltry 2000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Kovaltry 3000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten  
rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)  
Laskimoon.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

250 IU (oktokogialfaa) (pitoisuus 100 IU/ml valmiissa liuoksessa).  
500 IU (oktokogialfaa) (pitoisuus 200 IU/ml valmiissa liuoksessa).  
1 000 IU (oktokogialfaa) (pitoisuus 400 IU/ml valmiissa liuoksessa).  
2 000 IU (oktokogialfaa) (pitoisuus 400 IU/ml valmiissa liuoksessa).  
3 000 IU (oktokogialfaa) (pitoisuus 600 IU/ml valmiissa liuoksessa).

**6. MUUTA**

Bayer Logo

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETTY RUISKU, JOSSA INJEKTIONESTEISIIN KÄYTETTÄVÄÄ VETTÄ**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Injektionesteisiin käytettävä vesi

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

2,5 ml [vahvuuksiin 250/500/1 000 IU]

5 ml [vahvuuksiin 2 000/3 000 IU]

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Kovaltry 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
**Kovaltry 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
**Kovaltry 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
**Kovaltry 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
**Kovaltry 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten**  
Rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa)

Injektiopullo, jossa on injektiopullon liitinosa käyttövalmiiksi saattamista varten

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Kovaltry on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kovaltry-valmistetta
3. Miten Kovaltry-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kovaltry-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Kovaltry on ja mihin sitä käytetään**

Kovaltry on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena ihmisen rekombinantti hyytymistekijä VIII:aa eli oktokogialfaa. Kovaltry valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla siten, että valmistusprosessissa siihen ei lisätä ihmisestä tai eläimistä peräisin olevia komponentteja. Hyytymistekijä VIII on veressä luonnollisesti oleva proteiini, joka auttaa verta hyytymään.

Kovaltry-valmistetta käytetään verenvuodon hoitoon ja ehkäisyyn hemofilia A:sta (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puute) kärsiville aikuisille, nuorille ja kaikenikäisille lapsille.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kovaltry-valmistetta**

**Älä käytä Kovaltry-valmistetta**

- jos olet allerginen oktokogialfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6 ja kohdan 2 lopussa)
- jos olet allerginen hiiren tai hamsterin valkuaisaineille.

Älä käytä Kovaltry-valmistetta, jos jokin näistä yllämainituista koskee sinua. Jos olet epävarma asiasta, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

## **Varoitukset ja varotoimet**

**Ole erityisen varovainen Kovaltry-valmisteen suhteen ja keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos:**

- sinulla on ahdistavaa tunnetta rinnassa, huimausta (myös silloin kun nouset seisomaan istumasta tai makuulta), nokkosihottumaa, kutisevaa ihottumaa (urtikaria), hengityksen vinkumista, pahoinvointia tai heikotusta. Nämä voivat olla merkkejä harvinaisesta ja vakavasta äkillisestä allergisesta reaktiosta (anafylaktinen reaktio) Kovaltry-valmisteesta. Tällöin lääkkeen **anto on lopetettava** välittömästi ja on otettava yhteyttä lääkäriin.
- verenvuodot eivät pysy hallinnassa tavallisella Kovaltry-annoksella. Inhibiittorien (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi kehittyä minkä tahansa hyytymistekijä VIII-lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein, ja sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa Kovaltry-hoidon avulla.
- sinulle on aiemmin kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita toiseen valmisteeseen. Jos vaihdat käyttämästäsi hyytymistekijä VIII -valmisteesta toiseen, vasta-aineiden uudelleen kehittyminen voi olla mahdollista.
- sinulle on kerrottu, että sinulla on sydänsairaus tai sydänsairauden riski.
- Kovaltry-valmisteen antaminen edellyttää keskuslaskimokatettrin asettamista. Sinulla saattaa olla keskuslaskimokatetriin liittyvien komplikaatioiden riski. Näitä komplikaatioita voivat olla mm. paikalliset infektiot, bakteerien esiintyminen veressä (bakteremia) ja verihyytymän (tromboosin) muodostuminen siihen verisuoneen, johon katetri on asetettu.

## **Muut lääkevalmisteet ja Kovaltry**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

## **Lapset ja nuoret**

Luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat kaikenikäisiä potilaita, niin aikuisia kuin lapsiakin.

## **Raskaus ja imetys**

Kokemuksia hyytymistekijä VIII -valmisteiden käytöstä raskauden ja imettämisen aikana ei ole saatavilla, koska hemofilia A esiintyy harvoin naisilla. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Kovaltry ei todennäköisesti vaikuta nais- tai miespotilaiden hedelmällisyyteen, koska sen vaikuttava aine esiintyy luontaisesti elimistössä.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jos sinua huimaa tai sinulla on muita keskittymis- tai reaktiokykyysi vaikuttavia oireita, älä aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin nämä oireet ovat hävinneet.

## **Kovaltry sisältää natriumia**

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos, joten sen katsotaan olevan olennaisesti natriumiton.

## **Tietojen kirjaaminen**

On suositeltavaa, että joka kerta kun käytät Kovaltry-valmistetta, kirjaat ylös valmisteen nimen ja eränumeron.

### 3. Miten Kovaltry-valmistetta käytetään

Kovaltry-hoidon aloittaa hemofilia A -potilaiden hoitoon perehtynyt lääkäri. Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa on kuvattu tai kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

#### *Vuodon hoitaminen*

Lääkäri laskee tämän lääkkeen tarvittavan annoksen ja antovälin, jota sinun tulisi käyttää, jotta saavutettaisiin riittävät hyytymistekijä VIII -tasot veressäsi. Lääkäriin tulee aina tarkistaa annos ja antotiheys yksilöllisen tarpeesi mukaan. Kuinka paljon ja kuinka usein sinun tulee käyttää Kovaltry-valmistetta riippuvat monesta tekijästä, kuten:

- painostasi
- verenvuototautisi vaikeudesta
- siitä, missä verenvuoto on ja kuinka vakava se on
- siitä, onko sinulla hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita ja niiden pitoisuudesta
- tarvittavasta hyytymistekijä VIII -tasosta.

#### *Vuotojen ehkäiseminen*

Jos käytät Kovaltry-valmistetta vuotojen ehkäisyyn (profylaksia), lääkäri laskee tarvitsemasi annoksen. Tämä annos on tavallisesti 20 - 40 IU oktokogialfaa/painokilo injisoituna kahdesti tai kolmesti viikossa. Joissain tapauksissa, erityisesti nuorilla potilailla, voi olla välttämätöntä käyttää lyhyempiä antovälejä tai suurempia annoksia.

#### *Laboratoriokokeet*

Potilaan verinäytteiden tutkimista laboratoriossa määrävälein suositellaan aina, jotta varmistettaisiin riittävä hyytymistekijä VIII -tason saavuttaminen ja ylläpito veressä. Erityisesti suurten leikkausten yhteydessä korvaushoitoa on seurattava tarkasti hyytymistekijäkokeiden avulla.

#### *Käyttö lapsille ja nuorille*

Kovaltry-valmistetta voidaan käyttää kaikenikäisille lapsille. Alle 12-vuotiaille lapsille suuremmat annokset tai tiheimmät injektiot voivat olla tarpeen.

#### *Potilaat, joilla on vasta-aineita*

Jos lääkäri on kertonut, että sinulle on kehittynyt hyytymistekijä VIII:n vasta-aineita, saatat tarvita suuremman annoksen Kovaltry-valmistetta verenvuodon hallitsemiseksi. Jos tällä annoksella ei saada verenvuotoa hallintaan, voi lääkäri harkita toisen lääkkeen antamista sinulle.

Jos haluat lisätietoa tästä asiasta, käänny lääkärin puoleen.

Älä itse lisää Kovaltry-valmisteen annosta kysymättä ensin lääkäriltä.

#### *Hoidon kesto*

Lääkäri antaa ohjeet siitä, kuinka usein tätä lääkettä valmistetta käytetään.

Yleensä hemofilian hoidossa Kovaltry-hoito on elinikäistä.

### **Miten Kovaltry annetaan**

Tämä lääke on tarkoitettu annettavasi injektiona laskimoon 2 – 5 minuutin aikana riippuen annettavasta kokonaismäärästä ja siten, ettei se tunnu epämukavalta. Valmistetta tulee käyttää kolmen tunnin kuluessa valmistamisen jälkeen.

#### *Miten Kovaltry valmistellaan käyttövalmiiksi*

Käytä ainoastaan tämän lääkevalmisteen pakkauksessa olevia tarvikkeita (injektiopullon liitinosaa, esitäytetty ruisku, jossa liuotin ja 1 injektiokanyyli-/letkuvälineistö). Jos näitä välineitä ei voida käyttää, ota yhteyttä lääkäriin. Jos jokin pakkauksen välineistä on avattu tai vaurioitunut, älä käytä sitä.

Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on suodatettava ennen antoa mahdollisten hiukkasten poistamiseksi liuoksesta. **Valmiste suodatetaan käyttämällä injektiopullon liitinosaa.**

Älä käytä mukana toimitettua injektio-kanyyli-/letkusvälineistöä veren ottamiseen, koska siinä on linjasuodatin.

Tätä lääkettä **ei** saa sekoittaa muihin infuusionesteisiin. Älä käytä liuoksia, joissa on näkyviä hiukkasia tai jotka ovat sameita. Noudata tarkkaan lääkäriltä saamiasi ohjeita sekä **tämän pakkausselosteen lopussa annettuja tarkkoja ohjeita valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja antamiseen.**

#### **Jos käytät enemmän Kovaltry-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Yliannostustapauksia rekombinantin hyytymistekijä VIII -valmisteen käytön yhteydessä ei ole ilmoitettu.

Jos olet saanut liian suuren annoksen Kovaltry-valmistetta, ota yhteyttä lääkäriin.

#### **Jos unohtat käyttää Kovaltry-valmistetta**

- Käytä välittömästi seuraava annoksesi ja jatka käyttöä säännöllisin väliajoin lääkärin ohjeiden mukaan.
- **Älä** käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

#### **Jos lopetat Kovaltry-valmisteen käytön**

**Älä** lopeta Kovaltry-valmisteen käyttöä ennen kuin olet keskustellut tästä lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tästä lääkkeestä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Vakavimmat** haittavaikutukset ovat **allergiset reaktiot** tai anafylaktinen sokki (melko harvinainen, vakava allerginen reaktio, joka vaikuttaa verenpaineeseen ja hengitykseen). Jos saat allergisen tai anafylaktisen reaktion, **lopeta injektion/infuusion anto välittömästi ja ota yhteyttä lääkäriin.** Jokin seuraavista oireista **injektion/infuusion aikana** voi olla varhainen ennusmerkki allergisesta tai anafylaktisesta reaktiosta:

- puristava tunne rinnassa / yleinen huonon olon tunne
- huimaus
- lievä hypotensio (hieman alentunut verenpaine, mikä saattaa ilmetä pyörrytyksen tunteena seistessä)
- pahoinvointi

Lapsille, jotka eivät aiemmin ole saaneet hoitoa hyytymistekijä VIII:a sisältävillä lääkevalmisteilla, inhibiittorien (ks. kohta 2) muodostuminen on hyvin yleistä (yli yhdellä potilaalla 10:stä). Potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin hoitoa hyytymistekijä VIII:lla (enemmän kuin 150 hoitopäivää), inhibiittorien (ks. kohta 2) muodostuminen on melko harvinaista (alle yhdellä potilaalla 100:sta). Jos näin tapahtuu, lääkkeesi ei välttämättä enää toimi asianmukaisesti ja sinulle saattaa aiheutua jatkuvaa vuotoa. Jos näin tapahtuu, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

#### **Muut mahdolliset haittavaikutukset:**

**Yleiset** (näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä):

- laajenneet imusolmukkeet (turvotusta kaulan, kainalon tai nivusen ihon alla)
- sydämentykytys (sydän tuntuu lyövän voimakkaasti, nopeasti tai epäsäännöllisesti)
- nopea sydämen syke

- mahakipu tai epämiellyttävä tunne mahassa
- ruuansulatushäiriöt
- kuume
- rintakipu tai epämiellyttävä tunne rintakehässä
- paikalliset reaktiot kohdassa, johon lääke on injisoitu (esim. ihonalainen verenvuoto, voimakas kutina, turvotus, polttava tunne, ohimenevä punoitus)
- päänsärky
- huimaus
- nukahtamisvaikeudet
- ihottuma/kutiseva ihottuma.

**Melko harvinaiset** (näitä voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 100:sta):

- allergiset oireet mukaan lukien äkillinen vakava allerginen reaktio
- dysgeusia (makuistin häiriöt)
- urtikaria (kutiseva ihottuma)
- punoitus (kasvojen punaisuus)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Kovaltry-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäättyä.  
Pidä lääke alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Tätä lääkevalmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C) enintään 12 kuukauden ajan silloin, kun sitä säilytetään ulkopakkauksessa. Jos säilytät lääkettä huoneenlämmössä, sen viimeinen käyttöpäivä on 12 kuukauden jakson lopussa tai viimeisenä käyttöpäivänä, jos jälkimmäinen on aikaisempi.

Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjattava ulkopakkaukseen.

**Älä** säilytä käyttövalmista liuosta kylmässä. Käyttövalmis liuos on käytettävä 3 tunnin kuluessa.

Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi vain kerta-annoksena. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

**Älä** käytä tätä lääkettä etiketeissä ja pakkauksissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

**Älä** käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa hiukkasia tai se on samea.

Lääkkeitä **ei tule** heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Kovaltry sisältää

*Kuiva-aine:*

**Vaikuttava** aine on ihmisen hyytymistekijä VIII (oktokogialfa). Jokainen Kovaltry-injektiopullo sisältää nimellisesti 250, 500, 1 000, 2 000 tai 3 000 IU oktokogialfaa.

**Muut** aineet ovat sakkaroosi, histidiini, glysiini, natriumkloridi, kalsiumkloridi, polysorbaatti 80 (*ks. kohdan 2 loppu*).

*Liuotin:*

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kovaltry-valmiste koostuu injektiokuiva-aineesta ja liuottimesta, liuosta varten ja on kuivaa valkoista mahdollisesti hieman kellertävää pulveria tai pulveripuriste. Sekoittamisen jälkeen liuos on kirkas.

Jokainen Kovaltry-pakkaus sisältää yhden injektiopullon, yhden esitäytetyn ruiskun ja erillisen ruiskun männän sekä injektiopullon liitinosan ja injektiokanyyli-/letkuvälineistön (laskimoinjektiota varten).

Tarvikkeet valmisteen sekoittamiseen ja annosteluun ovat jokaisessa tämän lääkkeen pakkauksessa.

### Myyntiluvan haltija

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Saksa

### Valmistaja

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359-(0)2 424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49 (0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  
Τηλ: +30-210-61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 2999313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39 02 397 81

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.  
Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358- 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom**


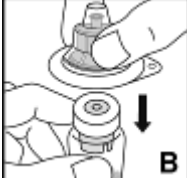
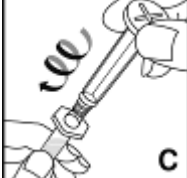


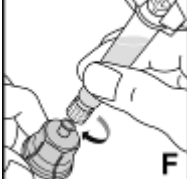
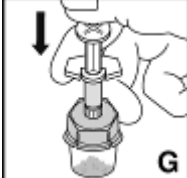
Bayer plc  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

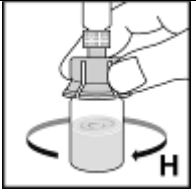
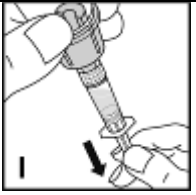

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

**Tarkat ohjeet Kovaltry-valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja antamiseen injektiopullon ja injektiopullon liitinosan avulla:**

Tarvitset alkoholipuhdistuslappuja, harsotaitoksia ja laastareita. Nämä tarvikkeet eivät sisälly Kovaltry-pakkaukseen.

1.	Pese kädet huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.	
2.	Lämmitä sekä avaamaton injektiopullo että ruisku käsissäsi miellyttävän lämpöiseksi (ei yli 37 °C).	
3.	Poista suojakorkki injektiopullosta (A) ja pyyhi sitten injektiopullon kumitulppa alkoholiin kostutetulla lapulla ja anna kumitulpan kuivua ennen käyttöä.	
4.	Aseta <b>valmistetta sisältävä injektiopullo</b> tukevalle, liukumattomalle alustalle. Poista suojapaperi injektiopullon liitinosan muovisen kotelon päältä. <b>Älä</b> poista liitinosaa muovisesta kotelostaan. Pidä kiinni liitinosan kotelosta, aseta se injektiopullon päälle ja paina voimakkaasti alaspäin (B). Liitinosa napsahtaa injektiopullon kannen päälle. <b>Älä</b> poista liitinosan koteloä tässä vaiheessa.	
5.	Pidä esitäytettyä ruiskua pystyasennossa, ota kiinni ruiskun männästä kuvan osoittamalla tavalla ja kiinnitä mäntä kiertämällä sitä tiukasti myötäpäivään, kiinni kierteelliseen tulppaan (C).	
6.	Pidä ruiskua sylinteristä ja irrota ruiskun suojuus ruiskun kärjestä (D). Älä kosketa ruiskun kärkeä kädelläsi äläkä anna sen koskettaa mitään pintaa. Aseta ruisku sivuun myöhempää käyttöä varten.	
7.	Poista nyt liitinosan kotelo ja hävitä se (E).	
8.	Kiinnitä esitäytetty ruisku injektiopullon kierteelliseen liitinosaan kiertämällä myötäpäivään (F).	
9.	Injisoi liuotin painamalla mäntää hitaasti alas (G).	



<p>10. Pyörittele injektiopulloa varovasti kunnes kaikki jauhe on liennut (<b>H</b>). Älä ravista injektiopulloa! Varmista, että kuiva-aine liukenee kokonaan. Tarkista ennen antoa silmämääräisesti, ettei liuoksessa ole hiukkasia tai värimuutoksia. Älä käytä liuoksia, joissa on näkyviä hiukkasia tai jotka ovat sameita.</p>	
<p>11. Pidä injektiopulloa ylösalaisin injektiopullon liitinosan ja ruiskun yläpuolella (<b>I</b>). Täytä ruisku vetämällä mäntä ulos hitaasti ja tasaisesti. Varmista, että pullon koko sisältö on vedetty ruiskuun. Pidä ruiskua pystysuorassa ja paina mäntää, kunnes ruiskussa ei ole jäljellä enää yhtään ilmaa.</p>	
<p>12. Kiinnitä kiristysside käsivarteesi.</p>	
<p>13. Valitse injektio kohta ja puhdist a iho alkoholiin kostutetulla lapulla.</p>	
<p>14. Pistä laskimosuoneen ja kiinnitä injektio kanyyli paikalleen laastarilla.</p>	
<p>15. Pitäen injektiopullon liitinosaa paikallaan poista ruisku injektiopullon liitinosasta (liitinosan pitäisi pysyä kiinni injektiopullossa). Liitä ruisku injektio kanyyliin ja varmista, ettei ruiskuun pääse verta (<b>J</b>).</p>	
<p>16. Poista kiristysside!</p>	
<p>17. Injisoi liuos laskimoon 2 - 5 minuutin aikana tarkkaillen samalla neulan asentoa. Injektionopeuden on oltava sellainen, että tunnet olosi mukavaksi, mutta anto ei saa olla nopeampaa kuin 2 ml minuutissa.</p>	
<p>18. Jos tarvitaan lisäannos, käytä annostelussa uutta ruiskua, joka on täytetty yllä olevien valmistusohjeiden mukaisesti valmistetulla liuoksella.</p>	
<p>19. Jos lisäannosta ei tarvita, poista injektio kanyyli-/letkuvälineistö ja ruisku. Paina esim. harsotaitosta injektio kohtaa vasten käsivarsi ojennettuna noin 2 minuutin ajan. Aseta lopulta pieni paineside injektio kohtaan ja tarvittaessa laastari.</p>	