

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ 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 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. 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.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (adapter till injektionsflaskan).

Pulver: fast, vitt till gulaktigt.

Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor, en klar lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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) x 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

Grad av blödning/ Typ av kirurgiskt ingrepp	Erforderlig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timmar)/ Behandlingstid (dagar)
Blödning		
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.
Kirurgi		
<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 (≥ 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 5.1); 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 6.6 samt i bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Känd allergi mot mus- eller hamsterproteiner.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska namnet och tillverknings-satsnumret 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 4.2). 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. Stegning 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”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Det är okänt om Kovaltry utsöndras i bröstmjölk. 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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

MedDRA standard System/organ-klass	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Lymfadenopati	vanlig
	Inhiberande FVIII-antikroppar	mycket vanlig (PUP)* mindre vanlig (PTP)*
Hjärtat	Palpitation, sinustakykardi	vanlig
Magtarmkanalen	Buksmärta, bukbesvär, dyspepsi	vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia, obehag i bröstet, reaktioner vid injektionsstället**	vanlig
Immunsystemet	Överkänlighet	mindre vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	vanlig
	Dysgeusi	mindre vanlig
Psykiska störningar	Insomni	vanlig
Hud och subkutan vävnad	Pruritus, hudutslag***, allergisk dermatit	vanlig
	Urtikaria	mindre vanlig
Blodkärl	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, PUPs = previously untreated patients = patienter som ej har behandlats tidigare

** inkluderar extravasation vid injektionsstället, hematoma vid injektionsstället, smärta vid infusionsstället, klåda vid infusionsstället, svullnad vid infusionsstället

*** hudutslag, erytematöst hudutslag, pruritiskt hudutslag

Pediatrik population

I slutförda kliniska studier med 71 tidigare behandlade pediatrika 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 via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga överdoseringssymtom har rapporterats för human rekombinant koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika blodkoagulationsfaktor VIII, ATC-kod: B02BD02.

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 korrigerad faktor VIII-bristen och därmed korrigerad 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 ≥ 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/v ecka	Studie 2 3 doser/v ecka	
Studiedeltagare	25	26	62	28	31	172
Dos/profylax- injektion. IE/kg kroppsvikt median (min. max)	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)
ABR – alla blödningar (median. Q1.Q3)	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)
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)
Framgångsfre- kvens *	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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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-parameter	≥ 18 år N=109	12-<18 år N=23	6-<12 år N=27	0-<6 år N=24
T _{1/2} (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 _{ss} (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 derivat ur human plasma. Det fanns ingen relevant förändring över den 6-8 månader långa behandlingstiden.

Tabell 5: Inkrementella recoveryresultat 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)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros

Histidin

Glycin

Natriumklorid

Kalciumklorid

Polysorbat 80

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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.

6.3 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.

6.4 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 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

Varje förpackning Kovaltry innehåller:

- en injektionsflaska med pulver (10 ml klar glasinjektionsflaska, typ 1 med grå halogenobutylgummipropp och aluminiumförsegling).
- en förfylld spruta med 2,5 ml (för 250 IE, 500 IE och 1 000 IE) eller 5 ml (för 2 000 IE och 3 000 IE) spädningsvätska (klar glasampull, typ 1 med grå bromobutylgummipropp)
- kolv till spruta
- adapter till injektionsflaskan
- ett infusionsset

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU1/15/1076/002 - Kovaltry 250 IE – lösning (2,5 ml): förfylld spruta (3 ml)
EU1/15/1076/012 - Kovaltry 250 IE – lösning (2,5 ml): förfylld spruta (5 ml)
EU/1/15/1076/004 - Kovaltry 500 IE – lösning (2,5 ml): förfylld spruta (3 ml)
EU/1/15/1076/014 - Kovaltry 500 IE – lösning (2,5 ml): förfylld spruta (5 ml)
EU/1/15/1076/006 - Kovaltry 1000 IE – lösning (2,5 ml): förfylld spruta (3 ml)
EU/1/15/1076/016 - Kovaltry 1000 IE – lösning (2,5 ml): förfylld spruta (5 ml)
EU/1/15/1076/008 - Kovaltry 2000 IE – lösning (2,5 ml): förfylld spruta (5 ml)U/1/15/1076/010 –
Kovaltry 3000 IE – lösning (2,5 ml): förfylld spruta (5 ml)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 februari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress på tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley,
CA 94710
USA

Namn och adress på tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Levkusen
Germany

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Effektstudie efter godkännandet: För att möjliggöra utvärdering av säkerheten och effekten av Kovaltry hos tidigare obehandlade patienter ska innehavaren av godkännandet tillhandahålla resultat från pågående studie "13400-Leiopold Kids Part B"	12/2022
Effektstudie efter godkännandet: För att möjliggöra utvärdering av säkerheten och effekten av långtidsbehandling med Kovaltry ska innehavaren av godkännandet tillhandahålla resultat från pågående studie "13400-Leiopold Kids Extension"	12/2022

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – FÖR ADAPTER TILL INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

rekombinant human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Kovaltry 250 IE innehåller (250 IE / 2,5 ml) = 100 IE oktokog alfa per ml efter beredning
Kovaltry 500 IE innehåller (500 IE / 2,5 ml) = 200 IE oktokog alfa per ml efter beredning
Kovaltry 1000 IE innehåller (1 000 IE / 2,5 ml) = 400 IE oktokog alfa per ml efter beredning
Kovaltry 2000 IE innehåller (2 000 IE / 5 ml) = 400 IE oktokog alfa per ml efter beredning
Kovaltry 3000 IE innehåller (3 000 IE / 5 ml) = 600 IE oktokog alfa per ml efter beredning

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros, histidin, glycin, natriumklorid, kalciumklorid, polysorbat 80.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning, Adapter till injektionsflaska

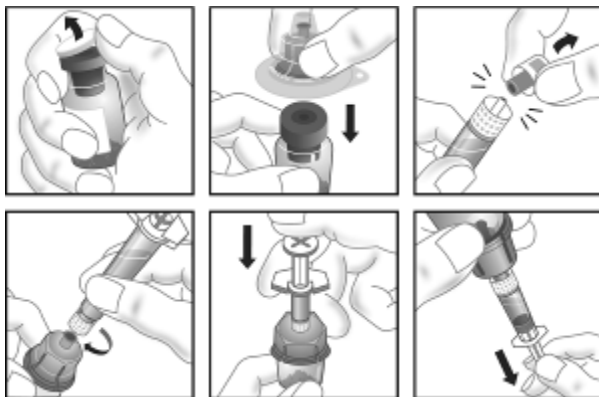
Adapter till injektionsflaskan:

1 injektionsflaska med pulver, 1 förfylld spruta med vatten för injektionsvätskor, 1 adapter till injektionsflaska och 1 infusionsset

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning. Endast engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

Före beredning med adaptorn till injektionsflaskan läs bipacksedel.



6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

EXP: (Slutet av 12-månadersperioden, vid förvaring vid högst 25 °C):

Används ej efter detta datum.

Kan förvaras vid högst 25 °C i upp till 12 månader före det utgångsdatum som anges på etiketten.

Notera det nya utgångsdatumet på kartongen.

Efter beredning måste läkemedlet användas inom 3 timmar. Kylförvara inte den rekonstituerade lösning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara injektionsflaska och förfylld spruta i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel ska kasseras..

11. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1076/002 - Kovaltry 250 IU– lösning (2,5 ml): förfylld spruta (3 ml)
EU/1/15/1076/012 - Kovaltry 250 IU– lösning (2,5 ml): förfylld spruta (5 ml)
EU/1/15/1076/004 - Kovaltry 500 IU– lösning (2,5 ml): förfylld spruta (3 ml)
EU/1/15/1076/014 - Kovaltry 500 IU– lösning (2,5 ml): förfylld spruta (5 ml)
EU/1/15/1076/006 - Kovaltry 1000 IU– lösning (2,5 ml): förfylld spruta (3 ml)
EU/1/15/1076/016 - Kovaltry 1000 IU– lösning (2,5 ml): förfylld spruta (5 ml)
EU/1/15/1076/008 - Kovaltry 2000 IU– lösning (2,5 ml): förfylld spruta (5 ml)
EU/1/15/1076/010 - Kovaltry 3000 IU– lösning (2,5 ml): förfylld spruta (5 ml)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Kovaltry 250
Kovaltry 500
Kovaltry 1000
Kovaltry 2000
Kovaltry 3000

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA MED PULVER TILL INJEKTIONSVÄTSKA, LÖSNING

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

rekombinant human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)
Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

250 IE (oktokog alfa) (100 IE/ml efter beredning).
500 IE (oktokog alfa) (200 IE/ml efter beredning).
1 000 IE (oktokog alfa) (400 IE/ml efter beredning).
2 000 IE (oktokog alfa) (400 IE/ml efter beredning).
3 000 IE (oktokog alfa) (600 IE/ml efter beredning).

6. ÖVRIGT

Bayer-Logo

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA MED VATTEN FÖR INJEKTIONSVÄTSKOR**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vatten för injektionsvätskor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 ml (för beredning av styrkorna 250/500/1 000 IE)

5 ml (för beredning av styrkorna 2 000/3 000 IE)

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Kovaltry 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Kovaltry 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Kovaltry 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Kovaltry 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Kovaltry 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
rekombinant human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kovaltry är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Kovaltry
3. Hur du använder Kovaltry
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kovaltry ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kovaltry är och vad det används för

Kovaltry är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen rekombinant humant faktor VIII (oktokog alfa). Kovaltry framställs med rekombinant DNA-teknik utan tillsats av några komponenter från människa eller dur i tillverkningsprocess. Faktor VIII är ett protein som finns naturligt i blodet och som hjälper det att koagulera.

Kovaltry används för behandling och förebyggande av blödning hos vuxna, ungdomar och barn i alla åldrar med hemofili typ A (medfödd brist på faktor VIII).

2. Vad du behöver veta innan du använder Kovaltry

Använd inte Kovaltry

- om du är allergisk mot oktokog alfa eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 och slutet av avsnitt 2).
- om du är allergisk mot proteiner från mus- eller hamster.

Använd inte Kovaltry om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare innan du använder detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Var särskilt försiktig med Kovaltry och tala med läkare eller apotekspersonal om:

- du upplever tryck över bröstet, känner dig yr (när du reser dig upp från sittande eller liggande ställning), har nässelfeber, kliande hudutslag (urtikaria), väsande andning, eller känner dig illamående eller svimmar. Detta kan vara tecken på en sällsynt, allvarlig, plötslig allergisk reaktion (en så kallad anafylaktisk reaktion) mot Kovaltry. Om detta inträffar, **avbryt omedelbart tillförseln av läkemedlet** och sök medicinsk hjälp.
- din blödning inte kan kontrolleras med hjälp av din vanliga dos av Kovaltry. Utveckling av inhibitorer (antikroppar) är en känd komplikation som kan uppträda vid behandling med alla faktor VIII-läkemedel. Inhibitorerna hindrar, särskilt vid höga halter, att behandlingen fungerar som den ska. Du eller ditt barn kommer att övervakas noggrant avseende utveckling av sådana inhibitorer. Om du eller ditt barn drabbas av en blödning som inte kan kontrolleras med Kovaltry ska du omedelbart tala om det för din läkare.
- du tidigare har utvecklat faktor VIII-inhibitor vid användning av något annat läkemedel. Det finns risk att inhibitorn kommer tillbaka om du byter mellan olika faktor VIII-läkemedel.
- du har fått veta att du har hjärtsjukdom eller löper risk att få hjärtsjukdom.
- du behöver en central venkateter (CVK) för att tillföra Kovaltry. Du kan löpa risk att drabbas av CVK-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakterier i blodet (bakteriemi) och bildning av en blodpropp i det blodkärl (trombos) där katetern är införd.

Andra läkemedel och Kovaltry

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Barn och ungdomar

De angivna varningarna gäller patienter i alla åldrar, vuxna och barn.

Graviditet och amning

Erfarenhet beträffande användning av faktor VIII-produkter under graviditet och amning saknas eftersom hemofili A är sällsynt hos kvinnor. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Det är inte troligt att Kovaltry påverkar fertiliteten hos manliga eller kvinnliga patienter eftersom den aktiva substansen finns naturligt i kroppen.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du upplever yrsel eller andra symptom som påverkar din koncentrations- och reaktionsförmåga ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän symtom avtar

Kovaltry innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, och betraktas därför som näst intill ”natriumfritt”.

Dokumentation

Det rekommenderas att läkemedelsnamnet och tillverkningsnumret antecknas varje gång du använder Kovaltry.

3. Hur du använder Kovaltry

Behandling med Kovaltry påbörjas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hemofili. Använd alltid detta läkemedel enligt beskrivningen i denna bipacksedel eller enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Behandling av blödning

Läkaren beräknar dosen av detta läkemedel och bestämmer hur ofta du ska ta den för att uppnå den nödvändiga nivån av faktor VIII-aktivitet i blodet. Läkaren måste alltid anpassa dosen och hur ofta du ska använda läkemedlet till ditt individuella behov.

Hur mycket och hur ofta du ska använda Kovaltry beror på flera faktorer såsom

- din vikt
- allvarlighetsgraden av blödarsjuka
- var det blöder och hur allvarlig blödningen är
- om du har inhibitorer och i vilken omfattning
- den faktor VIII-nivå som krävs.

Förhindra blödning

Om du får Kovaltry för att förebygga blödning (profylax), kommer läkaren att beräkna dosen åt dig. Dosen blir vanligtvis 20 - 40 IE oktokog alfa per kg kroppsvikt och injiceras två eller tre gånger i veckan. I vissa fall, särskilt yngre patienter, kan dock behöva doseras oftare eller med högre doser.

Laboratorietester

Det rekommenderas att laborietester görs på plasma vid lämpliga intervall, för att säkerställa att tillräcklig faktor VIII-nivån har uppnåtts och bibehålls. Vid stora kirurgiska ingrepp i synnerhet, måste noggrann övervakning av ersättningsbehandlingen genom koagulationsanalys utföras.

Användning för barn och ungdomar

Kovaltry kan användas till barn i alla åldrar. Barn under 12 års ålder kan behöva högre doser eller injiceras oftare.

Patienter med inhibitorer

Om du har utvecklat faktor VIII-inhibitorer kan du behöva använda en högre dos för att uppnå blödningskontroll. Om inte den ökade dosen minskar blödningen, kan läkaren överväga att ge dig ett annat läkemedel.

Tala med läkaren om du vill ha mer information om detta.

Öka inte dosen Kovaltry för att kunna kontrollera blödningen utan att rådfråga läkaren.

Behandlingslängd

Läkaren informerar dig om hur ofta och med vilka intervall detta läkemedel ska användas. Oftast är behandling med Kovaltry mot hemofili en livslång behandling.

Hur Kovaltry används

Detta läkemedel är endast avsett för injektion i en ven (2 till 5 minuter) beroende på den totala volymen och med hänsyn till vad som känns bekvämt för dig. Läkemedlet bör användas inom 3 timmar efter beredning.

Hur Kovaltry förbereds för administrering

Använd endast de föremål (adapter till injektionsflaskan, förfylld spruta innehållande spädningvätska, och infusionsset) som följer med varje förpackning med detta läkemedel. Kontakta läkare om dessa komponenter inte kan användas. Om förpackningen till någon av de medföljande komponenterna har brutits eller skadats, ska den inte användas.

Innan du ger läkemedlet måste du filtrera det färdigberedda läkemedlet så att eventuella partiklar i lösningen avlägsnas. **Du filtrerar lösningen genom att använda adaptern till injektionsflaskor.**

Använd inte det medföljande infusionssetet till att dra upp blod eftersom det innehåller ett inbyggt filter

Detta läkemedel får **inte** blandas med andra infusionsvätskor. Använd inte lösningar med synliga partiklar eller som är grumliga. Följ noga läkarens anvisningar och använd **de detaljerade instruktionerna för beredning och administrering i slutet på denna bipacksedel.**

Om du har använt för stor mängd av Kovaltry

Inga fall av överdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII har rapporterats. Om du har använt mer Kovaltry än du bör, tala med läkare.

Om du har glömt att använda Kovaltry

- Ta nästa dos omedelbart och fortsätt med regelbundna intervall enligt läkarens föreskrift.
- Använd **inte** dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du vill sluta använda Kovaltry

Sluta inte använda Kovaltry utan att rådfråga läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De **allvarligaste** biverkningarna är **allergiska reaktioner** eller anafylaktisk chock (en mindre vanlig, allvarlig allergisk reaktion som påverkar blodtryck och andning). Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner uppträder **ska du avbryta injektionen/infusionen omedelbart och genast kontakta läkare**. Något av följande symtom **under injektion/infusion** kan vara en tidig varning för allergiska och anafylaktiska reaktioner:

- tryck över bröstet/allmän sjukdomskänsla
- yrsel
- lätt blodtrycksfall (lätt sänkt blodtryck, som kan få dig att känna dig svimfärdig när du står upp)
- illamående

Hos barn som tidigare inte har behandlats med faktor VIII är det mycket vanligt att inhibitorantikroppar (se avsnitt 2) bildas (kan förekomma hos fler än 1 av 10 patienter). Hos patienter som tidigare har behandlats med faktor VIII (mer än 150 dagars behandling) kan inhibitorantikroppar bildas (se avsnitt 2). Denna komplikation klassas som mindre vanlig (förekommer hos färre än 1 av 100 användare). Om detta inträffar kan din läkemedelsbehandling upphöra att fungera som den ska, och du kan få ihållande blödningar. Kontakta läkare omedelbart om detta händer.

Andra eventuella biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- svullna lymfknotor (svullnad under huden på halsen, i armhålan eller ljumskarna)
- palpitationer (du känner att hjärtat klappar hårt, snabbt eller oregelbundet)
- snabb puls
- magsmärtor eller magbesvär
- matsmältningsbesvär
- feber
- smärta eller obehagskänsla i bröstet
- lokal reaktion vid injektionsstället (t.ex. blödning under huden, intensiv klåda, svullnad, brännande känsla, övergående hudrodnad)
- huvudvärk
- yrsel
- svårigheter att somna
- utslag/kliande utslag

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- allergiska reaktioner, inklusive svår, plötslig allergisk reaktion
- dysgeusi (smakrubbningar)
- urtikaria (kliande utslag)
- blodvallning (rodnad i ansiktet)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt [via det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kovaltry ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Detta läkemedel kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 25°C) under en begränsad period upp till 12 månader under förutsättningen att det förvaras i ytterkartongen. Om du förvarar läkemedlet i rumstemperatur går det ut 12 månader efter det första rumsförvaringsdatumet eller vid utgångsdatumet på förpackningen om detta inträffar först. Du måste notera det nya utgångsdatumet på ytterkartongen.

Kylförvara inte lösningen efter beredning. Den färdigberedda lösningen måste användas inom 3 timmar. Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel ska kasseras.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte detta läkemedel om det innehåller partiklar eller om lösningen är grumlig.

Läkemedel **ska inte** kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Pulver

Den **aktiva** substansen är human koagulationsfaktor VIII (oktokog alfa). Varje injektionsflaska med Kovaltry innehåller nominellt 250, 500, 1 000, 2 000 eller 3 000 IE oktokog alfa.

Övriga innehållsämnen är sackaros, histidin, glycin, natriumklorid, kalciumklorid, polysorbat 80 (*se slutet av avsnitt 2*).

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kovaltry tillhandahålls som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning . Pulvret (eller pulverkakan) är torrt, vitt till vitgult. Det färdigberedda läkemedlet är en klar lösning.

Varje förpackning med Kovaltry innehåller en injektionsflaska och en förfylld spruta med separat kolv, samt en adapter till injektionsflaskan och ett infusionsset (för att ge injektion i en ven)

Komponenter för beredning och administrering medföljer varje förpackning med detta läkemedel.

Innehavaren av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

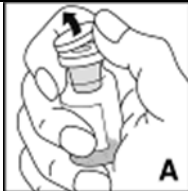
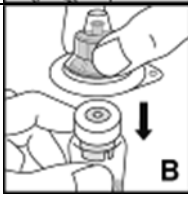
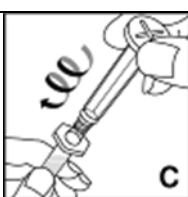
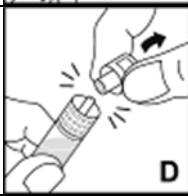
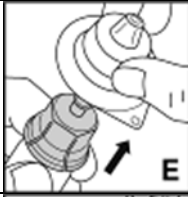
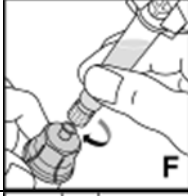
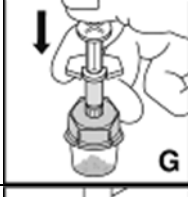

Bayer plc
Tel: +44-(0)118 206 3000

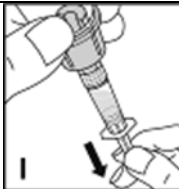
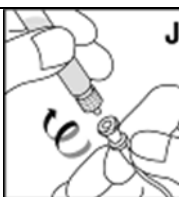
Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Detaljerade instruktioner för beredning och administrering av Kovaltry med användning av injektionsflaskan med adaptern:

Du kommer att behöva alkoholtorkar, kompresser och plåster. Dessa föremål ingår inte i förpackningen med Kovaltry.

1.	Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.	
2.	Värm med händerna både den öppnade injektionsflaskan och sprutan till en behaglig temperatur (överskrid inte 37°C).	
3.	Ta av skyddslocket från injektionsflaskan (A) och torka gummiproppen på injektionsflaskan med en alkoholtork och låt den torka före användning.	
4.	Placera injektionsflaskan med läkemedel på en fast, halksäker yta. Dra bort skyddspappret från adaptorns plasthylsa. Ta inte ut adaptern från plasthylsan. Håll i adaptorns hylsa, placera den över injektionsflaskan med läkemedel och tryck ned med en stadig rörelse (B). Adaptorn snäpper fast på injektionsflaskans lock. Ta inte bort adaptorns hylsa än.	
5.	Håll den förfyllda sprutan med vatten för injektionsvätskor upprätt, fatta kolvstången så som visas på bilden och anslut kolven genom att med en stadig rörelse vrida in den medurs i den gängade proppen (C).	
6.	Håll sprutan med ett grepp om cylindern och bryt av sprutans lock från spetsen (D). Vidrör inte sprutans spets med handen eller någon yta. Läggs undan sprutan tills den ska användas.	
7.	Ta nu bort adaptorns hylsa och kasta den (E).	
8.	Anslut den förfyllda sprutan till den gängade adaptern för injektionsflaskor genom att vrida medurs (F).	
9.	Överför spädningsvätskan genom att långsamt trycka ned sprutans kolv (G).	
10.	Snurra injektionsflaskan försiktigt tills allt pulver är upplöst (H). Skaka inte injektionsflaskan. Se till att allt pulver är helt upplöst. Inspektera visuellt före administrering med avseende på partiklar eller missfärgning. Använd inte lösningar med synliga partiklar eller som är grumliga.	

<p>11. Håll injektionsflaskan i änden ovanför adaptern och sprutan (I). Fyll sprutan genom att dra ut kolven långsamt och i jämn takt. Se till att hela innehållet i injektionsflaskan förs över till sprutan. Håll sprutan upprätt och tryck in kolven tills det inte finns någon luft kvar i sprutan.</p>	
<p>12. Sätt en stas(på armen).</p>	
<p>13. Bestäm injektionsställe och rengör huden med en alkoholtork.</p>	
<p>14. Punktera venen och fixera infusionssetet med ett plåster.</p>	
<p>15. Håll adaptern på plats och ta bort sprutan från adaptern (adaptern ska sitta kvar på injektionsflaskan). Anslut sprutan till injektionssetet, var noga med att inget blod kommer in i sprutan (J).</p>	
<p>16. Ta bort stasbandet!</p>	
<p>17. Injicera lösningen i en ven (2 till 5 minuter) och kontrollera samtidigt nålens läge. Injektionshastigheten ska anpassas till vad som känns behagligt för dig men den ska inte vara högre än 2 ml per minut.</p>	
<p>18. Om ytterligare en dos behöver ges, använd en ny spruta med läkemedel som du har förberett enligt beskrivningen ovan.</p>	
<p>19. Om ingen ytterligare dos behövs, avlägsna infusionssetet och sprutan. Håll en kompress hårt över injektionsstället på den utsträckta armen i cirka 2 minuter. Slutligen, fäst en liten kompress på injektionsstället och avgör om ett plåster behövs.</p>	