

Kovaltry

M R F

Bayer

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE

(Pulver: fast, vitt till gulaktigt. Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor, en klar lösning.)

rekombinant human blodkoagulationsfaktor VIII

Aktiv substans:

Oktokog alfa

ATC-kod:

B02BD02

Läkemedel från Bayer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

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

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

Texten är baserad på produktresumé: 06/2022.

Indikationer

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

Kontraindikationer

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

Dosering

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

Behandlingsövervakning

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

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

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

Dosering

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

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

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

Behandling vid behov

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

Följande formel kan användas för att beräkna lämplig dos:

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

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

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

Tabell 1: Vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgiska ingrepp

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 funktio nsnedsättning 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.

Pediatrisk population

En säkerhets- och effektstudie har utförts på barn i åldern 0-12 år (se avsnitt Farmakodynamik).

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.

Administreringssätt

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 Hållbarhet, förvaring och hantering samt i bipacksedeln.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet för biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverknings-satsnummer dokumenteras.

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, 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 50 första exponeringsdagarna. 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 laboratorietester (se avsnitt Dosering och administreringssätt). 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

Hos patienter med befintliga kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsterapi med faktor VIII öka den kardiovaskulära risken.

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.

Det rekommenderas starkt att varje gång Kovaltry administreras till en patient, dokumentera läkemedlets namn och batchnummer för att bibehålla en koppling mellan patienten och läkemedlets tillverkningsplats.

Pediatrisk population

Angivna varningar och försiktighetsmått gäller både vuxna och barn.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d v s är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

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

Graviditet

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 bröstmjolk. Utsöndringen hos djur har inte studerats. Därför ska faktor VIII användas under amning endast då ett uttalat behov föreligger.

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII (FVIII), 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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$),

sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningsfrekvens i kliniska studier

MedDRA System/organ-klass	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Lymfadenopati	mindre vanlig
	FVIII-inhibitorer (antikroppar)	mycket vanlig (PUP)* mindre vanlig (PTP)*
Immunsystemet	Överkänslighet	mindre vanlig
Psykiska störningar	Insomni	vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	vanlig
	Yrsel	vanlig
	Dysgeusi	mindre vanlig
Hjärtat	Palpitation	mindre vanlig
	Sinustakykardi	mindre vanlig
Blodkärl	Blodvallningar	mindre vanlig
Magtarmkanalen	Buksmärtor	vanlig

	Bukobehag	vanlig
	Dyspepsi	vanlig
Hud och subkutan vävnad	Pruritus	vanlig
	Hudutslag***	vanlig
	Urtikaria	vanlig
	Allergisk dermatit	mindre vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	vanlig
	Reaktioner vid injektionsstället**	vanlig
	Obehag i bröstet	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 inte har behandlats tidigare

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

*** hudutslag, erytematöst hudutslag, pruritiskt hudutslag, vesikulärt hudutslag

Beskrivning av utvalda biverkningar

Totalt 236 (193 patienter som behandlats tidigare, 43 patienter som inte behandlats tidigare/ tidigare minimalt behandlade patienter) patienter utgjorde den poolade säkerhetspopulationen i de tre fas III-studierna på patienter som behandlats tidigare, patienter som inte behandlats tidigare och tidigare minimalt behandlade patienter; studierna LEOPOLD I, LEOPOLD II, LEOPOLD Kids. Mediantiden för de kliniska studierna av den poolade säkerhetspopulationen var 558 dagar (intervall 14 till 2 436 dagar) med en median på 183 exponeringsdagar (intervall 1 till 1 230 exponeringsdagar).

- De vanligast rapporterade biverkningarna i den poolade populationen var pyrexia, huvudvärk och utslag.
- De vanligaste rapporterade biverkningarna hos tidigare behandlade patienter var relaterade till eventuella överkänslighetsreaktioner, inklusive huvudvärk, pyrexia, klåda, utslag och bukobehag.
- De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som inte behandlats tidigare och minimalt behandlade patienter var FVIII-inhibitorer.

Immunogenicitet

Immunogeniciteten hos Kovaltry utvärderades hos patienter som behandlats tidigare och patienter som inte behandlats tidigare/minimalt behandlade patienter.

Under kliniska studier med Kovaltry på cirka 200 pediatrika och vuxna patienter diagnostiserade med svår hemofili A (FVIII:C < 1%) med tidigare exponering för faktor VIII-koncentrat ≥ 50 exponeringsdagar inträffade ett fall med övergående låg titer inhibitor (maximal titer 1,0 BE/ml) hos en 13-årig tidigare behandlad patient efter 549 exponeringsdagar. Faktor VIII-återhämtningen var normal (2,7 IE/dl per IE/kg).

Pediatrik population

I de kliniska studierna observerades ingen åldersspecifik skillnad i biverkningar förutom för FVIII-inhibitorer hos patienter som inte behandlats tidigare/minimalt behandlade patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Överdoser

Inga överdoseringsymtom har rapporterats för human rekombinant koagulationsfaktor VIII.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Hemofili A är en könsbunden ärftlig koagulationsstörning orsakad av sänkta nivåer av faktor VIII:C och ger rikliga blödningar i leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av oavsiktlig skada eller kirurgiskt ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av faktor VIII, vilket möjliggör en tillfällig korrigerande av faktor VIII-bristen och därmed korrigerande av blödningstendenserna.

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

Kovaltry innehåller inte von Willebrands faktor.

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

Kontroll och prevention av blödning

Två öppna, icke-kontrollerade, randomiserade crossover-, multicenterstudier med tidigare behandlade vuxna/ungdomar med svår hemofili A (< 1%) och en öppen, icke-kontrollerad multicenterstudie med tidigare behandlade patienter < 12 år (del A) och patienter som inte har behandlats tidigare/minimalt behandlade patienter < 6 år (del B) med svår hemofili A utfördes.

Sammanlagt har 247 försökspersoner (204 patienter som har behandlats tidigare och 43 patienter som inte har behandlats tidigare/minimalt behandlade patienter) behandlats i det kliniska studieprogrammet. 153 försökspersoner var ≥ 12 år och 94 försökspersoner var < 12 år. Tvåhundraåtta (208) försökspersoner (174 patienter som har behandlats tidigare och 34 patienter som inte har behandlats tidigare/minimalt behandlade patienter) behandlades i minst 360 dagar och 98 av dessa försökspersoner (78 patienter som har behandlats tidigare, 20 patienter som inte har behandlats tidigare/minimalt behandlade patienter) i minst 720 dagar.

Pediatrisk population <12 år

Del A: Den pediatrika studien inkluderade 51 tidigare behandlade patienter med svår hemofili A, 26 försökspersoner i åldersgruppen 6-12 år och 25 personer i åldersgruppen <6 år, som ackumulerat ett medianantal på 73 exponeringsdagar (intervall: 37 till 103 exponeringsdagar). Försökspersonerna behandlades med 2 eller 3 injektioner per vecka eller upp till varannan dag med en dos på 25 till

50 IE/kg. Förbrukning för profylax och behandling av blödningar, annualiserad blödningsfrekvens och framgångsfrekvens för behandling av blödning presenteras i tabell 3.

Del B: Totalt 43 patienter som inte har behandlats tidigare/minimalt behandlade patienter inkluderades och ackumulerade ett medianvärde på 46 exponeringsdagar (intervall: 1 till 55 exponeringsdagar). Mediandos för behandling av blödningar hos alla patienter som inte har behandlats tidigare/minimalt behandlade patienter var 40,5 IE/kg och 78,1 % av blödningarna behandlades framgångsrikt med ≤ 2 infusioner. Den vanligaste rapporterade biverkningen hos patienter som inte har behandlats tidigare/minimalt behandlade patienter var faktor VIII-inhibitorer (se avsnitt Biverkningar). FVIII-inhibitorer upptäcktes hos 23 av 42 patienter med en median (intervall) på 9 (4–42) exponeringsdagar vid tiden för det första positiva inhibitortestet. Av dessa hade 6 patienter inhibitorer vid låg titer ($\leq 5,0$ BE) och 17 patienter hade inhibitorer vid hög titer.

Förlängning: Av de 94 behandlade försökspersonerna ingick 82 försökspersoner i Leopold Kids förlängningsstudie, 79 patienter behandlades med Kovaltry och 67 patienter fick Kovaltry som profylaxbehandling. Mediantiden i förlängningsstudien var 3,1 år (intervall: 0,3 till 6,4 år), total mediantid i hela studien (huvud- och förlängningsstudie) var 3,8 år (intervall: 0,8 till 6,7 år). Under förlängningsstudien fick 67 av 82 personer Kovaltry som profylaxbehandling. Av de 67 försökspersonerna blev totalt 472 blödningar behandlade med Kovaltry, vilket krävde 1–2 infusioner för majoriteten av blödningarna (83,5 %) och behandlingssvaret var bra eller utmärkt i de flesta (87,9 %) av fallen.

Induktion av immuntolerans (ITI)

Data på ITI har samlats från patienter med hemofili A. Elva försökspersoner med inhibitorer vid hög titer fick ITI med olika behandlingsregimer från tre gånger per vecka upp till två gånger dagligen. Fem försökspersoner avslutade ITI med ett negativt resultat för inhibitorer i slutet av studien och en försöksperson hade låg titer (1,2 BE/ml) vid tidpunkten för avbrytande.

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

	Yngre barn (0 <6 år)	Äldre barn (6 <12 år)	Ungdomar och vuxna 12-65 år			Totalt
			Studie 1	Studie 2 2 doser/vecka	Studie 2 3 doser/vecka	
Studiedeltagare	25	26	62	28	31	172
Dos/profylax- i 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	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)

	Yngre barn (0 <6 år)	Äldre barn (6 <12 år)	Ungdomar och vuxna 12-65 år			Totalt
			Studie 1	Studie 2 2 doser/vecka	Studie 2 3 doser/vecka	
Median (min; max)						
Framgångsfrekvens *	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

ABR annualiserad blödningsfrekvens

Q1 första kvartilen; Q3 tredje kvartilen

*framgångsfrekvens definierad som % av blödningar behandlade framgångsrikt med ≤ 2 infusioner

Farmakokinetik

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

En populationsfarmakokinetisk modell utvecklades på basis av alla tillgängliga mätningar av faktor VIII (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)

Prekliniska uppgifter

Prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, *in vitro* gentoxicitet, och kortvariga allmäntoxicitetsstudier med upprepade doser visade inte några särskilda risker för människa. Allmäntoxicitetsstudier som var längre än 5 dagar samt studier avseende reproduktionstoxicitet och karcinogenicitet har inte genomförts. Sådana studier anses inte vara meningsfulla på grund av bildandet av antikroppar mot heterologa humana proteiner hos djur. Faktor VIII är ett endogen protein och är inte känt för att orsaka några reproduktionsrelaterade eller karcinogena effekter.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Kovaltry 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Kovaltry innehåller efter rekonstituering ungefär 250 IE (100 IE / 1 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).

Kovaltry 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Kovaltry innehåller efter rekonstituering ungefär 500 IE (200 IE / 1 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).

Kovaltry 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Kovaltry innehåller efter rekonstituering ungefär 1000 IE (400 IE / 1 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).

Kovaltry 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Kovaltry innehåller efter rekonstituering ungefär 2000 IE (400 IE / 1 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).

Kovaltry 3000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Kovaltry innehåller efter rekonstituering ungefär 3000 IE (600 IE / 1 ml) av rekombinant human koagulationsfaktor VIII (INN: oktokog alfa).

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

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

Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros
Histidin
Glycin (E 640)
Natriumklorid
Kalciumkloriddihydrat (E 509)
Polysorbat 80 (E 433)
Ättiksyra, isättika (för pH-justering) (E 260)

Spädningsvätska

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

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

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

Miljöpåverkan

Oktokog alfa

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

Detaljerad miljöinformation

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

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

The use of proteins has been considered to result in insignificant environmental risk.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

30 månader

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning efter beredning har visats i 3 timmar vid rumstemperatur. Av mikrobiologiska skäl ska läkemedlet användas omedelbart efter rekonstituering. Om det inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden under och före användning.

Kylförvara inte efter rekonstituering.

Särskilda förvaringsanvisningar

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

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

Särskilda anvisningar för destruktions

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

Det rekonstituerade läkemedlet är en klar och färglös lösning.

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

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

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

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

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

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

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

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 1505:99, F, Övriga förskrivare: tandläkare

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

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 2963:74, F, Övriga förskrivare: tandläkare

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

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

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 5879:22, F, Övriga förskrivare: tandläkare

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

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 11710:19, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 3000 IE Pulver: fast, vitt till gulaktigt. Spädningsvätska:

vatten för injektionsvätskor, en klar lösning.

1 styck injektionsflaska och förfylld spruta, 17541:16, F, Övriga förskrivare: tandläkare