

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Kovaltry 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Kovaltry 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Kovaltry 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Kovaltry 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kovaltry 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Kovaltry sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 250 RÜ (100 RÜ/ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Kovaltry 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Kovaltry sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 500 RÜ (200 RÜ/ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Kovaltry 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Kovaltry sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 1000 RÜ (400 RÜ/ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Kovaltry 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Kovaltry sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 2000 RÜ (400 RÜ/ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Kovaltry 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Kovaltry sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 3000 RÜ (600 RÜ/ml) rekombinantset inimese VIII hüübimisfaktorit (INN: *octocogum alfa*).

Potentsust (RÜ) määratakse Euroopa farmakopöa kromogeense meetodiga. Kovaltry spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 4000 RÜ 1 mg proteiini kohta.

Alfaoktokog (täispikkuses rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor (rDNA) on puhastatud valk, milles on 2332 aminohapet. Seda toodetakse rekombinantse DNA-tehnoloogia abil hamstripoja neerurakkudest (BHK), kuhu on sisse viidud inimese VIII hüübimisfaktori geen. Kovaltry valmistamisel ei lisata rakkude kultiveerimisel, puhastamisel ega lõplikku ravimvormi ühtki inim- või loomset päritolu valku.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: tahke, valge kuni kergelt kollakas.

Lahusti: süstevesi, selge lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksu ravi ja profülaktika A-hemofiiliaga patsientidel (kaasasündinud VIII hüübimisfaktori puudulikkus). Kovaltry't võib kasutada kõigis vanuserühmades.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb teostada hemofiiliaravi kogemusega arsti järelevalve all.

Ravi jälgimine

Annuse ja korduva infusiooni manustamissageduse määramiseks on soovitatav ravikuuri ajal nõuetekohaselt mõõta VIII hüübimisfaktori sisaldust. Patsientide individuaalne ravivastus VIII hüübimisfaktori manustamisele võib erineda, sest poolväärtusaeg ja taastumine on indiviiditi erinevad. Kehakaalul põhinev annus võib ala- või ülekaalulistel patsientidel vajada kohandamist.

Asendusravi täpne jälgimine hüübimisanalüüside abil (VIII hüübimisfaktori aktiivsus plasmas) on hädavajalik eriti suuremate kirurgiliste operatsioonide korral.

Annustamine

Ravimi annus ja asendusravi kestus sõltuvad VIII hüübimisfaktori puudulikkuse raskusastmest, verejooksu asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

Manustatav VIII hüübimisfaktori ühikute arv on väljendatud rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud VIII hüübimisfaktori preparaatile kehtiva WHO standardiga. VIII hüübimisfaktori aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsentides (suhe inimese plasma normväärtusesse) või rahvusvahelistes ühikutes (VIII hüübimisfaktori vereplasmas sisaldumine rahvusvahelise standardi suhtes).

VIII hüübimisfaktori aktiivsuse üks rahvusvaheline ühik (RÜ) võrdub VIII hüübimisfaktori hulgaga inimese normaalse plasma ühes milliliitris.

Ravi vajadusel

VIII hüübimisfaktori vajaliku annuse arvutamine põhineb empiirilisel leiul, mille kohaselt VIII hüübimisfaktori üks rahvusvaheline ühik (RÜ) kehakaalu kg kohta suurendab plasmas VIII hüübimisfaktori aktiivsust 1,5% kuni 2,5% võrra.

Vajaliku annuse kindlaksmääramiseks kasutatakse järgmist valemit:

Vajalik ühikute arv = kehakaal (kg) x VIII hüübimisfaktori soovitud tõus (% või RÜ/dl) x täheldatud taastumise pöördväärtus (st 2,0% taastumise korral 0,5).

Manustatav kogus ja manustamise sagedus peavad igal individuaalsel juhul alati lähtuma vajalikust kliinilisest efektiivsusest.

Järgnevalt loetletud hemorraagiade korral ei tohi VIII hüübimisfaktori aktiivsus vastaval perioodil märgitud tasemest (% normväärtusest) madalamale langeda. Järgmist tabelit saab kasutada annustamisjuhiseks veritsusepisoodide ja operatsioonide korral.

Tabel 1. Annustamisjuhised veritsusepisoodide ja operatsioonide korral

| Hemorraagia raskus/ operatsiooni liik | VIII hüübimis- faktori vajalik tase (%) (RÜ/dl) | Annustamise sagedus (tundides)/ ravi kestus (päevades) |
|--|---|---|
| <u>Hemorraagia</u> Algav hemartroos, veritsus lihases või suuõõnes | 20...40 | Korrata iga 12...24 tunni järel. Vähemalt ühe päeva vältel, kuni verejooksu (millele viitab valu) lõppemiseni või paranemiseni. |
| Ulatuslikum hemartroos, veritsus lihases või hematoom | 30...60 | Infusiooni korrata iga 12...24 tunni järel 3...4 päeva jooksul või kauem, kuni valu ja äge funktsioonihäire on möödunud. |
| Eluohtlikud hemorraagiad | 60...100 | Infusiooni korrata iga 8...24 tunni järel kuni ohu möödumiseni. |
| <u>Operatsioon</u> Väike operatsioon sh hamba väljatõmbamine | 30...60 | Iga 24 tunni järel, vähemalt ühe päeva vältel, kuni paranemiseni. |
| Suur operatsioon | 80...100 (enne ja pärast operatsiooni) | Infusiooni korrata iga 8...24 tunni järel, kuni haava piisava paranemiseni. Seejärel jätkata ravi veel vähemalt 7 päeva vältel, et VIII hüübimisfaktori aktiivsus püsiks 30...60% (RÜ/dl). |

Profülaktika

Pikaajaliseks veritsuste profülaktikaks tõsise A-hemofiilia korral on tavaannusteks noortel (vanuses ≥ 12) ja täiskasvanud patsientidel 20...40 RÜ Kovaltry't kg kehakaalu kohta, kaks kuni kolm korda nädalas.

Teatavatel juhtudel, eriti noorematel patsientidel, võib osutada vajalikuks lühem annustamisintervall või kõrgemate annuste kasutamine.

Lapsed

Lastel vanuses 0...12 aastat on läbi viidud ohutuse ja efektiivsuse uuring (vt lõik 5.1).

Soovitavad profülaktilised annused on 20...50 RÜ/kg kaks korda nädalas, kolm korda nädalas või ülepäeviti, vastavalt individuaalsele vajadusele. Üle 12-aastaste laste soovituslikud annused on samad mis täiskasvanutel.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Kovaltry't tuleb süstida veenisiseselt, sõltuvalt süstitava lahuse kogumahust 2...5 minuti jooksul. Manustamiskiirus tuleb valida sõltuvalt patsiendi enesetundest (maksimaalne infusiooni kiirus on 2 ml/min).

Enne manustamist teostatava ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhendid on toodud lõigus 6.6 ja pakendi infolehes.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Tedaolevad allergilised reaktsioonid hiire või hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

Kovaltry kasutamisel on võimalik allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide teke. Patsiente peab nõustama, et ülitundlikkuse sümptomite ilmnemisel tuleb ravimi kasutamine viivitamatult lõpetada ning võtta ühendust oma raviarstiga. Patsiente tuleb informeerida ülitundlikkusreaktsioonide varastest nähtudest, sh lööve, generaliseerunud nõgestõbi, rõhumistunne rinnus, vilistav hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb teostada standardset šokiravi.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A-hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim toime esimese 50 päeva jooksul, kuid see püsib kogu eluaja, kuigi on harvaesinev.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil (vt lõik 4.2). Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Kardiovaskulaarsed tüsistused

Kardiovaskulaarsete riskifaktoritega patsientidel võib asendusravi VIII hüübimisfaktoriga suurendada kardiovaskulaarset riski.

Kateetriga seotud tüsistused

Tsentraalveeni kateetri (*central venous access device*, CVAD) kasutamise vajadusel tuleb arvestada CVAD-iga seotud tüsistuste, sh lokaalse infektsiooni, baktireemia ja kateetrikoha tromboosi tekkimise ohuga.

Võimaldamaks tuvastada patsiendile manustatud ravimipartiid, on tungivalt soovitatav Kovaltry igakordsel manustamisel ravimi nimetus ja partii number üles märkida.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui lastele.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimese VIII hüübimishüübimisfaktorit (rDNA) sisaldavate ravimite koostoimest teiste ravimitega ei ole teatatud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomadel ei ole reproduktsiooniuringuid VIII hüübimisfaktoriga läbi viidud. Naistel esineb A-hemofiiliat harva, mistõttu VIII hüübimisfaktori kasutamise kohta raseduse ajal kogemused puuduvad.

Seetõttu tuleks raseduse ajal kasutada VIII hüübimisfaktorit vaid juhul, kui see on selgelt näidustatud.

Imetamine

Ei ole teada, kas Kovaltry eritub rinnapiima. Eritumist loomadel ei ole uuritud. Seetõttu tuleks imetamise ajal kasutada VIII hüübimisfaktorit vaid juhul, kui see on selgelt näidustatud.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid loomadel ei ole Kovaltry'ga läbi viidud. Kovaltry toime inimese fertiilsusele ei ole kontrollitud kliinilistes uuringutes kindlaks tehtud. Kuna Kovaltry on endogeense VIII hüübimisfaktori asendusvalk, ei ole oodata kahjulikke toimeid fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kui patsientidel tekib pearinglus või teised keskendumist ja reaktsioonivõimet mõjutavad sümptomid, siis on neil soovitatav mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid enne, kui need reaktsioonid on möödunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Täheldatud on ülitundlikkus- või allergiliste reaktsioonide (sh angioödeem, põletus- ja torkimistunne süstekohal, külmavärinad, õhetus, generaliseerunud nõgestõbi, peavalu, lööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, rõhumistunne rinnus, surin, oksendamine, vilistav hingamine) tekkimist, mis võivad mõnedel juhtudel progresseeruda tõsiseks anafülaksiaks (sh šokk).

Võib esineda antikehade teket hiire või hamstri valgu vastu ja sellega seotud ülitundlikkusreaktsioone.

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga (FVIII), sealhulgas Kovaltry'ga võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest võib üldseisund ise märku anda ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

Kõrvaltoimete tabel

Allolev tabel on koostatud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (organsüsteemi klass ja eelisterminid). Esinemissagedused on hinnatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimete esinemissagedused kliinilistes uuringutes

| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoime | Esinemissagedus |
|--|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Lümfadenopaatia | aeg-ajalt |
| | VIII hüübimisfaktori inhibiitorid | väga sage (PUP)* aeg-ajalt (PTP)* |
| Immuunsüsteemi häired | Ülitundlikkus | aeg-ajalt |
| Psühhiaatrilised häired | Unetus | sage |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | sage |
| | Pearinglus | sage |
| | Düsgeusia | aeg-ajalt |
| Südame häired | Palpitatsioon | aeg-ajalt |
| | Siinustahükardia | aeg-ajalt |
| Vaskulaarsed häired | Nahaõhetus | aeg-ajalt |
| Seedetrakti häired | Kõhuvalu | sage |
| | Ebamugavustunne kõhus | sage |
| | Düspepsia | sage |
| Naha ja nahaaluskoehäired | Sügelus | sage |
| | Lööve*** | sage |
| | Urtikaaria | sage |
| | Allergiline dermatiit | aeg-ajalt |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Palavik | sage |
| | Reaktsioonid süstekohal** | sage |
| | Ebamugavustunne rindkeres | aeg-ajalt |

* esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = *previously treated patients*, varem ravitud patsiendid
PUP = *previously untreated patients*, varem ravimata patsiendid

** hõlmab süstekoha ekstravasatsiooni, hematoomi, valu infusiooni kohal, sügelust, turset

*** lööve, erütematoosne lööve, sügelev lööve, villiline lööve

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ohutuspopulatsiooni moodustasid 236 patsienti (193 PTP, 43 PUP/MTP) kolmest III faasi uuringust (LEOPOLD I, LEOPOLD II, LEOPOLD Kids), kuhu olid kaasatud varem ravitud patsiendid (PTP), varem ravimata patsiendid (PUP) ja minimaalset ravi saanud patsiendid (MTP). Ohutuspopulatsiooni kliinilises uuringus osalemise mediaanne aeg oli 558 päeva (vahemik 14...2436 päeva), mediaanne ravipäevade arv oli 183 (vahemik 1...1230 ravipäeva).

- Koondpopulatsioonis olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks palavik, peavalu ja lööve.
- Varem ravitud patsientidel olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (sh peavalu, palavik, sügelus, lööve ja ebamugavustunne kõhus) seotud võimalike ülitundlikkusreaktsioonidega.
- Varem ravimata või minimaalset ravi saanud patsientidel oli kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks VIII hüübimisfaktori inhibiitorite teke.

Immunogeensus

Kovaltry immunogeensusust hinnati varem ravitud patsientidel ja varem ravimata või minimaalset ravi saanud patsientidel.

Kliinilistes uuringutes ligikaudu 200 raske A-hemofiiliaga (FVIII:C $< 1\%$) lapse ja täiskasvanuga, kes said varem ravi VIII hüübimisfaktori kontsentratsiooniga ≥ 50 päeva, täheldati ühte mõõduvat madalas

tiitris (tipp 1,0 BÜ/ml) inhibiitorite tekke juhtu 13-aastaselt varem ravitud patsiendil pärast 549 ravipäeva. VIII hüübimisfaktori taastumine oli normaalne (2,7 RÜ/dl RÜ/kg kohta).

Lapsed

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud vanusest tingitud erinevusi kõrvaltoimete avaldumise osas, välja arvatud VIII hüübimisfaktori inhibiitorite teke varem ravimata või minimaalset ravi saanud patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse inimese VIII hüübimisfaktori üleannustamisel esinenud sümptomitest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained: VIII hüübimisfaktor ATC-kood: B02BD02

Toimemehhanism

VIII hüübimisfaktori ja von Willebrandi faktori (vWF) kompleks koosneb kahest erineva füsioloogilise funktsiooniga molekulist (VIII hüübimisfaktor ja vWF). VIII hüübimisfaktori infusioonil hemofiiliahaigele seondub see haige vereringes oleva vWF-ga. Aktiveeritud VIII hüübimisfaktor toimib aktiveeritud IX hüübimisfaktori kofaktorina, kiirendades X hüübimisfaktori muundumist aktiveeritud X hüübimisfaktoriks. Aktiveeritud X hüübimisfaktor muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriiniks, misjärel saab moodustuda verehüüve. A-hemofiilia on suguliiteline pärilik vere hüübimishäire, mis tuleneb VIII:C hüübimisfaktori vähesusest, põhjustades profuusset veritsust liigestes, lihastes või siseorganites kas spontaanselt või juhusliku või kirurgilise trauma tulemusena. Asendusraviga suurendatakse VIII hüübimisfaktori taset vereplasmas, mis võimaldab faktori defitsiiti ja veritsemiskalduvust ajutiselt korrigeerida.

Märkus: Aasta verejooksude määrad (*annualised bleed rate*, ABR) ei ole võrreldavad faktori erinevate kontsentratsioonide ega erinevate kliiniliste uuringute lõikes.

Kovaltry ei sisalda von Willebrandi faktorit.

Farmakodünaamilised toimed

Hemofiiliat põdevatel inimestel on pikenenud aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg (aPTT). aPPT määramine on konventsionaalne *in vitro* analüüs VIII hüübimisfaktori bioloogilise aktiivsuse kindlakstegemiseks. Ravi rekombinantse VIII hüübimisfaktoriga normaliseerib aPTT sarnaselt vereplasma poolt toodetud VIII hüübimisfaktorile.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Verejooksu kontrollimine ja vältimine

Teostatud on kaks mitmekeskuselise avatud kontrollrühmata randomiseeritud ristuuringu eelnevalt ravitud raske A-hemofiiliaga (< 1%) täiskasvanutel/noorukitel ning üks mitmekeskuseline avatud kontrollrühmata uuring eelnevalt ravitud lastel (PTP) vanuses < 12 aastat (uuringu A osa) ja varem

ravimata (PUP) või minimaalset ravi saanud (MTP) alla 6-aastastel raske A-hemofiiliaga lastel (uuringu B osa).

Kliinilise uuringu programmi kaasati kokku 247 osalejat (204 PTP ja 43 PUP/MTP), 153 osalejat olid vanuses ≥ 12 aastat ja 94 osalejat vanuses < 12 aastat. 208 osalejat (174 PTP, 34 PUP/MTP) said ravi vähemalt 360 päeva, neist 98 (78 PTP, 20 PUP/MTP) said ravi vähemalt 720 päeva.

Lapsed vanuses < 12 aastat

Uuringu A osa: Lastel läbi viidud uuringus osales 51 raske A-hemofiiliaga varem ravitud patsienti (PTP), 26 osalejat olid vanuses 6...12 aastat ja 25 last vanuses < 6 aastat. Ravipäevade mediaanne arv oli 73 (vahemik 37...103 päeva). Patsiendid said nädalas 2...3 süsti (või kuni ülepäeva), annuses 25...50 RÜ/kg. Tabelis 3 on toodud verejooksude profülaktikaks ja raviks manustatud annused, aastased verejooksude määrad ja ravivastuse saavutamise määrad.

Uuringu B osa: uuringusse kaasati 43 PUP/MTP-d, ravipäevade mediaanne arv oli 46 (vahemik 1...55 päeva). PUP/MTP-del oli veritsuste raviks kasutatud mediaanne annus 40,5 RÜ/kg ja 78,1% veritsuste puhul piisas raviks ≤ 2 infusioonist.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeks PUP/MTP-del oli VIII hüübimisfaktori inhibiitorite teke (vt lõik 4.8). VIII hüübimisfaktori inhibiitoreid tuvastati 23 patsiendil 42-st, inhibiitori tekke esimese positiivse testi andmise aeg (mediaan) oli 9. ravipäev (vahemik 4...42 ravipäev). Neist 6 patsiendil määrati inhibiitorid madalas tiitris ($\leq 5,0$ BÜ) ja 17 patsiendil kõrges tiitris.

Jätku-uuring: 94-st ravitud patsiendist kaasati Leopold Kids jätku-uuringusse 82 patsienti, neist 79 sai Kovaltry't ravi eesmärgil ja 67 sai Kovaltry't verejooksude profülaktikaks. Jätku-uuringus osalemise mediaanne aeg oli 3,1 aastat (vahemik 0,3...6,4 aastat), uuringus osalemise mediaanne aeg kokku (põhiuuring + jätku-uuring) oli 3,8 aastat (vahemik 0,8...6,7 aastat).

Jätku-uuringus said 67 patsienti 82-st Kovaltry't profülaktilise ravi eesmärgil. Kokku raviti 67 patsiendil Kovaltry'ga 472 veritsust, enamuse (83,5%) veritsuste puhul piisas raviks 1...2 infusioonist ning ravivastus oli enamasti (87,9% juhtudest) hea või suurepärase.

Immuuntolerantsuse indutseerimine (ITI)

A-hemofiiliaga patsientidelt on kogutud andmeid ITI kohta. 11 patsienti, kellel olid kõrges tiitris inhibiitorid, said erinevate raviskeemidega ITI-d (kolm korda nädalas kuni kaks korda ööpäevas). 5 patsiendil, kes läbisid ITI, ei tuvastatud uuringu lõpus inhibiitoreid ja ühel patsiendil oli lõpetamise ajal madalas tiitris inhibiitorid (1,2 BÜ/ml).

Tabel 3. Manustatud annused ja üldised ravivastuse saavutamise määrad (ainult profülaktilist ravi saanud patsiendid)

| | Nooremad lapsed (0 < 6 aastat) | Vanemad lapsed (6 < 12 aastat) | Noorukid ja täiskasvanud vanuses 12...65 aastat | | | Kokku |
|--|--------------------------------|--------------------------------|---|--|--|-------------------------------|
| | | | Uuring 1 | Uuring 2 annustamine 2 x nädalas | Uuring 2 annustamine 3 x nädalas | |
| Uuringus osalenute arv | 25 | 26 | 62 | 28 | 31 | 172 |
| Annus / profülaktiline süste, RÜ/kg kk kohta Mediaan (min; max) | 36 RÜ/kg (21; 58 RÜ/kg) | 32 RÜ/kg (22; 50 RÜ/kg) | 31 RÜ/kg (21; 43 RÜ/kg) | 30 RÜ/kg (21; 34 RÜ/kg) | 37 RÜ/kg (30; 42 RÜ/kg) | 32 RÜ/kg (21; 58 RÜ/kg) |
| ABR – kõik verejooksud (mediaan, 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) |
| Annus/süste verejooksu raviks Mediaan (min; max) | 39 RÜ/kg (21;72 RÜ/kg) | 32 RÜ/kg (22; 50 RÜ/kg) | 29 RÜ/kg (13; 54 RÜ/kg) | 28 RÜ/kg (19; 39 RÜ/kg) | 31 RÜ/kg (21; 49 RÜ/kg) | 31 RÜ/kg (13; 72 RÜ/kg) |
| Ravivastuse saavutamise määr* | 92,4% | 86,7% | 86,3% | 95,0% | 97,7% | 91,4% |

ABR (annualised bleed rate): aasta verejooksude määr

Q1: esimene kvartiil; Q3: kolmas kvartiil

kk: kehakaal

* Ravivastuse saavutamise määr on defineeritud kui % verejooksudest, mille ravi õnnestus ≤ 2 infusiooniga

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kovaltry farmakokineetilist (FK) profiili hinnati raske A-hemofiiliaga eelnevalt ravitud patsientidel pärast 50 RÜ/kg manustamist 21 osalejale vanuses ≥ 18 aastat, 5 osalejale vanuses ≥ 12 aastat ja < 18 aastat ning 19 osalejale vanuses < 12 aastat.

Populatsiooni FK-mudel, mis töötati välja 3 kliinilise uuringu kõigi olemasolevate VIII hüübimisfaktori mõõtmisandmete põhjal (väikeste ajavahemike järel kogutud FK proovidest ja kõigist taastumise proovidest), võimaldab arvutada erinevates kliinilistes uuringutes osalenud patsientide FK-parameetrid. Tabelis 4 on toodud populatsiooni FK-mudelil põhinevad FK-parameetrid.

Tabel 4. Kromogeensel meetodil põhinevad FK-parameetrid (geomeetriline keskmine (%CV))*

| FK-parameeter | ≥ 18 aastat N = 109 | 12-< 18 aastat N = 23 | 6-< 12 aastat N = 27 | 0-< 6 aastat N = 24 |
|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| T _{1/2} (h) | 14,8 (34) | 13,3 (24) | 14,1 (31) | 13,3 (24) |
| AUC (RÜ.h/dl)** | 1858 (38) | 1523 (27) | 1242 (35) | 970 (25) |
| CL (dl/h/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) |

* Põhineb populatsiooni FK-hinnangutel

**AUC on arvatud annuse 50 RÜ/kg kohta

Korduvad FK-mõõtmised pärast 6...12-kuulist profülaktilist ravi Kovaltry'ga ei näidanud mingeid olulisi muutusi FK-näitajates pärast pikaajalist ravi.

41 kliinilist laboratooriumit hõlmanud rahvusvahelises uuringus hinnati Kovaltry't FVIII:C määramise abil ja võrreldi seda täispikkusega rFVIII sisaldava turustatava ravimiga. Mõlema ravimi puhul saadi kokkulangevad tulemused. Kovaltry FVIII:C-d saab mõõta plasmas nii üheastmelise koagulatsioonitesti kui ka kromogeense meetodiga, kasutades tavapäraseid laboratoorseid meetodeid.

Kõigi eelnevalt ravitud patsientide registreeritud hüübivuse täiendava taastumiste analüüs näitas Kovaltry puhul mediaanväärtuse > 2%-list (> 2 RÜ/dl) tõusu RÜ/kg kehakaalu kohta. See tulemus sarnaneb inimese vereplasmast toodetud VIII hüübimisfaktori teadaolevatele väärtustele. Olulist muutust 6...12-kuulise raviperioodi jooksul ei olnud.

Tabel 5. III faasi hüübivuse täiendava taastumise tulemused

| Uuringus osalejad | N = 115 |
|--|----------------|
| Kromogeense meetodi tulemused Mediaan; (Q1; Q3) (RÜ/dl / RÜ/kg) | 2,3 (1,8; 2,6) |
| Üheastmelise testi tulemused Mediaan; (Q1; Q3) (RÜ/dl / RÜ/kg) | 2,2 (1,8; 2,4) |

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, *in vitro* genotoksilisuse ja lühiajalised korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Pikemaid kui 5-päevaseid korduvtoksilisuse-, reproduktsioonitoksilisuse- ja kartsinogeensuuringuid ei ole läbi viidud. Neid uuringuid ei peeta oluliseks, sest loomadel tekivad heteroloogse inimvalgu vastu antikehad. Lisaks on VIII hüübimisfaktor organismile omane valk, millel ei teata olevat reproduktiivseid ega kartsinogeenseid toimeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Sahharoos

Histidiin

Glütsiin (E 640)

Naatriumkloriid

Kaltsiumkloriidihüdraat (E 509)

Polüsorbaat 80 (E 433)

Jää-äädikhape (pH reguleerimiseks) (E 260)

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

Manustamiskõhlikuks muutmiseks ja süstimiseks võib kasutada ainult ravimiga kaasasolevaid infusioonikomplekte, sest inimese rekombinantne VIII hüübimisfaktor võib adsorbeeruda mõnede infusioonivahendite sisepinnale, põhjustades sellega ravi ebaõnnestumist.

6.3 Kõlblikusaeg

30 kuud

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 3 tunni jooksul toatemperatuuril.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravimit kasutada kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

30-kuulise kõlblikusaja jooksul võib välispakendis toodet hoida temperatuuril kuni 25 °C piiratud aja vältel – kuni 12 kuud. Sellisel juhul lõppeb toote kõlblikusaeg pärast seda 12-kuulist perioodi või viaalil märgitud kõlblikusajal, sõltuvalt sellest, mis saabub varem. Uus kõlblikusaeg tuleb märkida väliskarbile.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõigust 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise erivahendid

Igas Kovaltry üksikpakendis on:

- üks pulbrit sisaldav viaal (10 ml mahuga läbipaistvast I tüüpi klaasist viaalil on hall halogeenbutüülkummisegust punnkork ja alumiiniumist kate);
- üks 3 ml või 5 ml süstel (läbipaistvast I tüüpi klaasist silinder halli broombutüülkummisegust punnkorgiga) 2,5 ml (tugevustele 250 RÜ, 500 RÜ ja 1000 RÜ) või 5 ml (tugevustele 2000 RÜ ja 3000 RÜ) lahustiga;
- süstli kolvivar;
- viaaliadapter;
- üks veenipunktsiooni komplekt.

Pakendi suurus

- 1 üksikpakend;
- 1 mitmikpakend, mis sisaldab 30 üksikpakendit.

Kõik pakendi suurus ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üksikasjalikud valmistamis- ja manustamisjuhised on toodud Kovaltry pakendi infolehes.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim on selge ja värvitu lahus.

Kovaltry pulbrit tohib manustamiskõlblikuks muuta ainult pakendis sisalduva lahusti (2,5 ml või 5 ml süstevett süstlis) ja viaaliadapteri abil. Infusioonilahus tuleb valmistada aseptilistes tingimustes. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda osa kasutage.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge. Parenteraalset ravimit tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage Kovaltry't, kui lahuses on nähtavaid osakesi või see on hägune.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tõmmatakse lahus süstlasse tagasi. Kovaltry tuleb lahustada ja manustada pakendis sisalduvate vahendite (viaaliadapteri, süstli, veenipunktsiooni komplekti) abil.

Eemaldamiseks võimalikke lahuses sisalduvaid tahkeid osakesi, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravim enne manustamist filtreerida. Filtreerimine toimub viaaliadapteri abil.

Ravimiga kaasasolevat veenipunktsiooni komplekti ei tohi kasutada vere võtmiseks, sest komplekti on sisseehitatud filter.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/15/1076/002 – 1 x (Kovaltry 250 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))
EU/1/15/1076/012 – 1 x (Kovaltry 250 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))
EU/1/15/1076/004 – 1 x (Kovaltry 500 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))
EU/1/15/1076/014 – 1 x (Kovaltry 500 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))
EU/1/15/1076/006 – 1 x (Kovaltry 1000 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))
EU/1/15/1076/016 – 1 x (Kovaltry 1000 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))
EU/1/15/1076/008 – 1 x (Kovaltry 2000 RÜ – lahusti (5 ml); süstel (5 ml))
EU/1/15/1076/010 – 1 x (Kovaltry 3000 RÜ – lahusti (5 ml); süstel (5 ml))
EU/1/15/1076/017 – 30 x (Kovaltry 250 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))
EU/1/15/1076/018 – 30 x (Kovaltry 250 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))
EU/1/15/1076/019 – 30 x (Kovaltry 500 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))
EU/1/15/1076/020 – 30 x (Kovaltry 500 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))
EU/1/15/1076/021 – 30 x (Kovaltry 1000 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))
EU/1/15/1076/022 – 30 x (Kovaltry 1000 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))
EU/1/15/1076/023 – 30 x (Kovaltry 2000 RÜ – lahusti (5 ml); süstel (5 ml))
EU/1/15/1076/024 – 30 x (Kovaltry 3000 RÜ – lahusti (5 ml); süstel (5 ml))

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. veebruar 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley
CA 94710
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP (sh SININE RAAM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 250 RÜ (100 RÜ/ml) alfaoktokogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, glütsiin (E 640), naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat (E 509), polüsorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

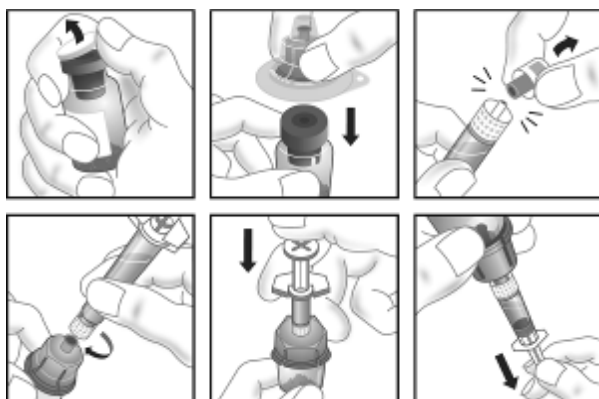
1 vial pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 viaaliadapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehest juhiseid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/002 – 1 x (Kovaltry 250 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))

EU/1/15/1076/012 – 1 x (Kovaltry 250 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 250

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

30 ÜKSIKPAKENDIT SISALDAVA MITMIKPAKENDI SILT (sh SININE RAAM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 250 RÜ (100 RÜ/ml) alfaoktokogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, glütsiin (E 640), naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat (E 509), polüsorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

Mitmikpakend 30 üksikpakendiga, milles igäihes on:

1 viaal pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 viaaladapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/017 – 30 x (Kovaltry 250 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))

EU/1/15/1076/018 – 30 x (Kovaltry 250 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 250

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI SISEKARP (ilma SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaotkog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 250 RÜ (100 RÜ/ml) alfaotkogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, **glütsiin** (E 640), naatriumkloriid, **kaltsiumkloriidihüdraat** (E 509), polüsorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

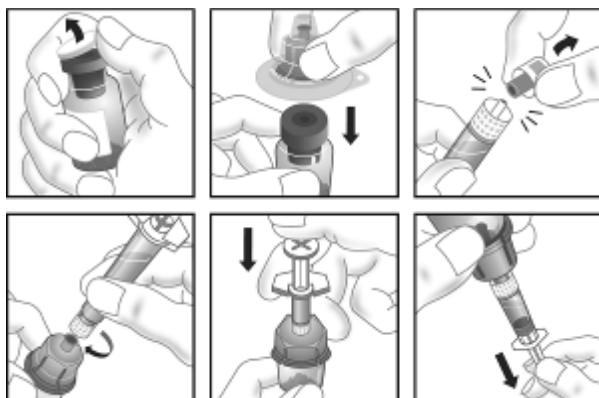
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

1 viaal pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 vialiadapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehest juhiseid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/017 – 30 x (Kovaltry 250 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))

EU/1/15/1076/018 – 30 x (Kovaltry 250 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 250

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL PULBRIGA SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kovaltry 250 RÜ süstelahuse pulber

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 RÜ (alfaoktokog) (pärast lahustamist 100 RÜ/ml).

6. MUU

Bayeri logo

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP (sh SININE RAAM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 500 RÜ (200 RÜ/ml) alfaoktokogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, glütsiin (E 640), naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat (E 509), polüsorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

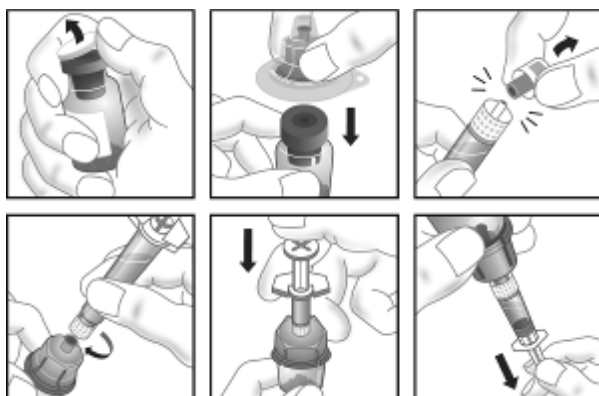
1 vial pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 viaaliadapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehest juhiseid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/004 – 1 x (Kovaltry 500 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))

EU/1/15/1076/014 – 1 x (Kovaltry 500 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

30 ÜKSIKPAKENDIT SISALDAVA MITMIKPAKENDI SILT (sh SININE RAAM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 500 RÜ (200 RÜ/ml) alfaoktokogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, glütsiin (E 640), naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat (E 509), polüsorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

Mitmikpakend 30 üksikpakendiga, milles igäihes on:

1 viaal pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 viaaladapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/019 – 30 x (Kovaltry 500 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))

EU/1/15/1076/020 – 30 x (Kovaltry 500 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI SISEKARP (ilma SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 500 RÜ (200 RÜ/ml) alfaoktokogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, **glütsiin (E 640)**, naatriumkloriid, **kaltsiumkloriidihüdraat (E 509)**, polüsorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

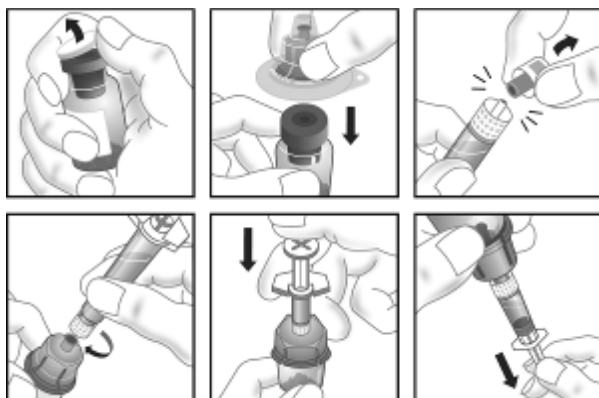
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

1 viaal pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 vialiaadapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehest juhiseid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/019 – 30 x (Kovaltry 500 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))

EU/1/15/1076/020 – 30 x (Kovaltry 500 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL PULBRIGA SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kovaltry 500 RÜ süstelahuse pulber

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 RÜ (alfaoktokog) (pärast lahustamist 200 RÜ/ml).

6. MUU

Bayeri logo

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP (sh SININE RAAM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 1000 RÜ (400 RÜ/ml) alfaoktokogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, glütsiin (E 640), naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat (E 509), polüsorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

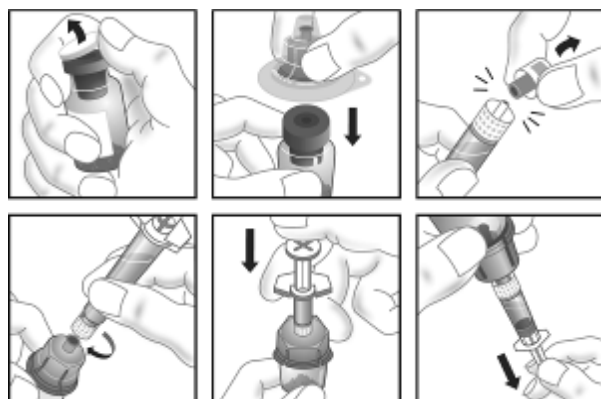
1 vial pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 viaaliadapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehest juhiseid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/006 – 1 x (Kovaltry 1000 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))

EU/1/15/1076/016 – 1 x (Kovaltry 1000 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 1000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

30 ÜKSIKPAKENDIT SISALDAVA MITMIKPAKENDI SILT (sh SININE RAAM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 1000 RÜ (400 RÜ/ml) alfaoktokogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, glütsiin (E 640), naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat (E 509), polüsorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

Mitmikpakend 30 üksikpakendiga, milles igäihes on:

1 viaal pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 viaaliadapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/021 – 30 x (Kovaltry 1000 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))

EU/1/15/1076/022 – 30 x (Kovaltry 1000 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 1000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI SISEKARP (ilma SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 1000 RÜ (400 RÜ/ml) alfaoktokogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, glütsiin (E 640), naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat (E 509), polüisorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

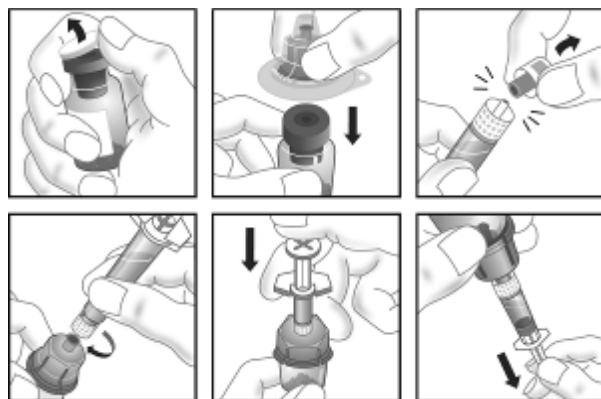
1 viaal pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 viaaliadapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehest juhiseid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/021 – 30 x (Kovaltry 1000 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (3 ml))

EU/1/15/1076/022 – 30 x (Kovaltry 1000 RÜ – lahusti (2,5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 1000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL PULBRIGA SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kovaltry 1000 RÜ süstelahuse pulber

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1000 RÜ (alfaoktokog) (pärast lahustamist 400 RÜ/ml).

6. MUU

Bayeri logo

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP (sh SININE RAAM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 2000 RÜ (400 RÜ/ml) alfaoktokogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, glütsiin (E 640), naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat (E 509), polüsorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

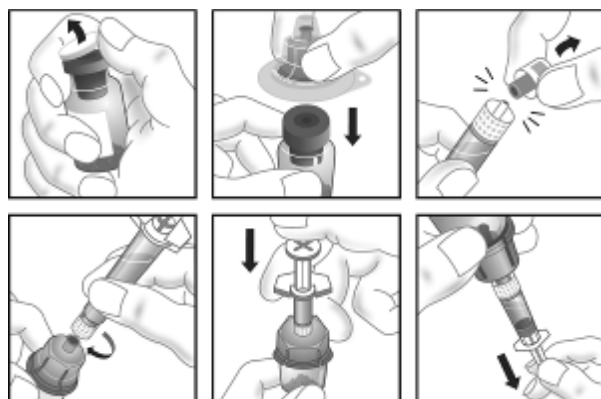
1 vial pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 viaaliadapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehest juhiseid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/008 – 1 x (Kovaltry 2000 RÜ – lahusti (5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 2000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

30 ÜKSIKPAKENDIT SISALDAVA MITMIKPAKENDI SILT (sh SININE RAAM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 2000 RÜ (400 RÜ/ml) alfaoktokogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, glütsiin (E 640), naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat (E 509), polüsorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

Mitmikpakend 30 üksikpakendiga, milles igäihes on:

1 viaal pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 viaaliadapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/023 – 30 x (Kovaltry 2000 RÜ – lahusti (5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 2000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI SISEKARP (ilma SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 2000 RÜ (400 RÜ/ml) alfaoktokogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, **glütsiin** (E 640), naatriumkloriid, **kaltsiumkloriidihüdraat** (E 509), polüsorbaat 80 (E 433), **jää-äädikhape** (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

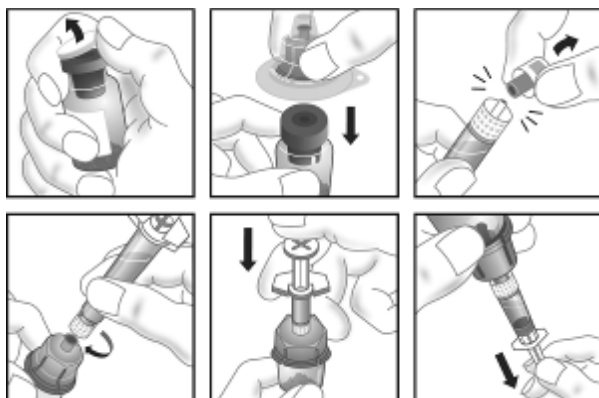
Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

1 viaal pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 vialiadapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehest juhiseid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/023 – 30 x (Kovaltry 2000 RÜ – lahusti (5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 2000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL PULBRIGA SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kovaltry 2000 RÜ süstelahuse pulber

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2000 RÜ (alfaoktokog) (pärast lahustamist 400 RÜ/ml).

6. MUU

Bayeri logo

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜKSIKPAKENDI VÄLISKARP (sh SININE RAAM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 3000 RÜ (600 RÜ/ml) alfaoktokogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, glütsiin (E 640), naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat (E 509), polüsorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

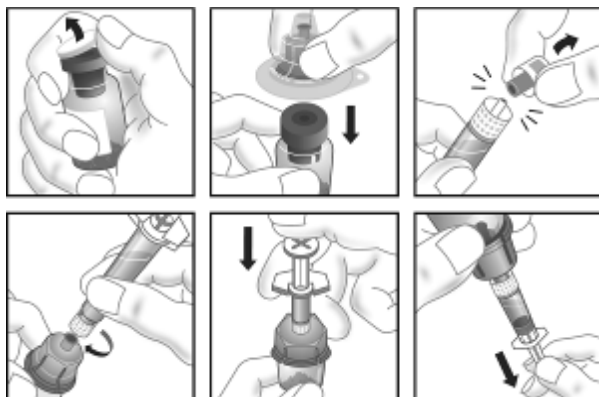
1 vial pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 viaaliadapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehest juhiseid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/010 – 1 x (Kovaltry 3000 RÜ – lahusti (5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 3000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

30 ÜKSIKPAKENDIT SISALDAVA MITMIKPAKENDI SILT (sh SININE RAAM)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 3000 RÜ (600 RÜ/ml) alfaoktokogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, glütsiin (E 640), naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat (E 509), polüsorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

Mitmikpakend 30 üksikpakendiga, milles igäihes on:

1 viaal pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 viaaliadapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/024 – 30 x (Kovaltry 3000 RÜ – lahusti (5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 3000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI SISEKARP (ilma SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kovaltry 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kovaltry sisaldab pärast lahustamist 3000 RÜ (600 RÜ/ml) alfaoktokogi.

3. ABIAINED

Sahharoos, histidiin, glütsiin (E 640), naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat (E 509), polüsorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

Mitmikpakendi osa, ei müüda eraldi.

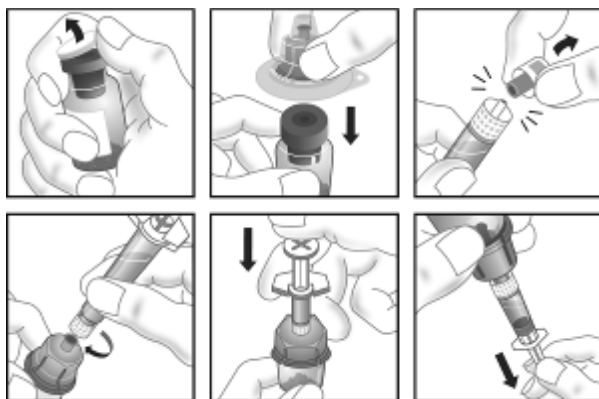
1 viaal pulbriga, 1 süstel süsteveega, 1 viaaliadapter ja 1 veenipunktsiooni komplekt.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne. Ainult ühekordseks manustamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne kasutamist lugege pakendi infolehest juhiseid ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks.



6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

EXP (12 kuulise perioodi lõpp, säilitatuna temperatuuril kuni 25 °C):

Mitte kasutada pärast seda kuupäeva.

Temperatuuril kuni 25 °C võib sildil märgitud kõlblikkusaja vältel säilitada ravimit kuni 12 kuud. Uus kõlblikkusaeg tuleb märkida välispakendile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim ära kasutada 3 tunni jooksul. **Pärast manustamiskõlblikuks muutmist mitte hoida külmkapis.**

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal ja süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1076/024 – 30 x (Kovaltry 3000 RÜ – lahusti (5 ml); süstel (5 ml))

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kovaltry 3000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL PULBRIGA SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kovaltry 3000 RÜ süstelahuse pulber

alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3000 RÜ (alfaoktokog) (pärast lahustamist 600 RÜ/ml).

6. MUU

Bayeri logo

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL SÜSTEVEEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA, VAJADUSE KORRAL, MANUSTAMISTEE(D)

süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 ml [tugevuste 250/500/1000 RÜ lahustamiseks]

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTEL SÜSTEVEEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA, VAJADUSE KORRAL, MANUSTAMISTEE(D)

süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml [tugevuste 2000/3000 RÜ lahustamiseks]

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kovaltry 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Kovaltry 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Kovaltry 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Kovaltry 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
Kovaltry 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti
alfaoktokog (rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kovaltry ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kovaltry kasutamist
3. Kuidas Kovaltry't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kovaltry't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kovaltry ja milleks seda kasutatakse

Kovaltry sisaldab toimeainena inimese rekombinantset VIII hüübimisfaktorit, mida nimetatakse ka alfaoktokogiks. Kovaltry on toodetud rekombinantse tehnoloogia abil, selle tootmisprotsessis ei ole kasutatud ühtegi inim- või loomset päritolu valku. VIII hüübimisfaktor on veres loomuomaselt leiduv valk, mis aitab verel hüübida.

Kovaltry't kasutatakse **verejooksude raviks ja ennetamiseks** A-hemofiiliaga (pärilik VIII hüübimisfaktori puudulikkus) täiskasvanutel, noorukitel ja igas vanuses lastel.

2. Mida on vaja teada enne Kovaltry kasutamist

Kovaltry't ei tohi kasutada

- kui olete alfaoktokogi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline hiire või hamstri valkude suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil tekib pitsitustunne rinnus, pearinglus (sh istumast või lamamast püsti tõustes), sügelev nõgeslööve, vilistav hingamine, iiveldus või minestamistunne. Need võivad olla Kovaltry suhtes tekkinud harvaesineva tõsise äkilise allergilise reaktsiooni nähud. Sellisel juhul **lõpetage kohe ravimi manustamine** ja pöörduge arsti poole;
- teie verejooks ei allu ravile Kovaltry tavaannusega. Inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravi ajal. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist. Kovaltry'ga ravi saavaid patsiente jälgitakse nende inhibiitorite tekke suhtes hoolikalt. Kui Kovaltry raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti;

- teil on varem tekkinud VIII hüübimisfaktori inhibiitoreid mõne teise ravimi suhtes. Kui te vahetate VIII hüübimisfaktorit sisaldavat ravimit, on oht, et inhibiitorid võivad tekkida uuesti;
- teil on diagnoositud südamehaigus või risk selle tekkimiseks;
- teil tuleb Kovaltry manustamiseks kasutada tsentraalveeni kateetrit. Sellisel juhul esineb teil risk kateetriga seotud tüsistuste tekkeks, sh:
 - paiksed infektsioonid,
 - bakterid veres,
 - verehüüve veresoones.

Lapsed ja noorukid

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad igas vanuses patsientidele, nii täiskasvanutele kui ka lastele.

Muud ravimid ja Kovaltry

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kovaltry ei mõjuta tõenäoliselt mees- või ja naispatsientide viljakust, kuna selle toimeaine esineb organismis ka loomulikult.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil tekib pearinglus või teised keskendumist ja reaktsioonivõimet mõjutavad sümptomid, siis ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid enne, kui need reaktsioonid on möödunud.

Kovaltry sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Kovaltry't kasutada

Kovaltry ravi alustab arst, kelle on kogemusi A-hemofiiliaga patsientide ravimises. Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

VIII hüübimisfaktori annust mõõdetakse rahvusvahelistes ühikutes (RÜ).

Veritsuse ravi

Teie arst arvutab ja kohandab verejooksu ravimiseks vajaliku annuse ning manustamissageduse olenevalt järgmistest teguritest:

- teie kehakaal;
- teie A-hemofiilia raskusaste;
- verejooksu asukoht ja raskusaste;
- kas teil on tekkinud inhibiitorid ja kui suur on nende sisaldus;
- vajaminev VIII hüübimisfaktori sisaldus.

Verejooksude ennetamine

Kui kasutate Kovaltry't verejooksude ennetamiseks, arvutab arst teie jaoks sobiva annuse. See on tavaliselt 20 kuni 40 RÜ alfaoktokogi ühe kg kehakaalu kohta, süstituna kaks kuni kolm korda nädalas. Teatavatel juhtudel, eriti nooremate patsientide puhul, võib osutada vajalikuks sagedasem manustamine või suuremate annuste kasutamine.

Laboratoorsed analüüsid

Sobivate vaheaegade järel tehtavad laboratoorsed analüüsid aitavad kindlustada piisava VIII hüübimisfaktori sisalduse. Eriti suuremate operatsioonide korral tuleb vere hüübimist hoolikalt jälgida.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Kovaltry't võib kasutada igas vanuses lastel. Alla 12-aastastel lastel võib olla vajalik kasutada suuremaid annused või sagedasemat süstimist, kui täiskasvanutel.

Inhibiitoritega patsiendid

Kui arst on öelnud, et teil on moodustunud VIII hüübimisfaktori inhibiitorid, siis võib verejooksu peatamiseks olla vajalik suuremate Kovaltry annuste kasutamine. Kui see annus teie verejooksu ei peata, võib arst kaaluda teile mõne teise ravimi andmist.

Kui soovite selle kohta lisainformatsiooni, pidage nõu oma arstiga.

Ilma arstiga konsulteerimata ärge suurendage verejooksu peatamiseks kasutatavat Kovaltry annust.

Ravi kestus

Tavaliselt tuleb hemofiiliaravi Kovaltry'ga teha kogu elu jooksul.

Kuidas Kovaltry't manustada

Sõltuvalt süstitava lahuse mahust ja teie enesetundest, tuleb Kovaltry't süstida veeni 2 kuni 5 minuti jooksul. Ravimit tuleks kasutada 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Kuidas Kovaltry't manustamiseks ette valmistada

Kasutage ainult selle ravimi pakendis sisalduvaid vahendeid (viaaliadapter, lahustit sisaldav süstel ja veenipunktsiooni komplekt). Kui neid vahendeid ei saa kasutada, pöörduge oma arsti poole. Kui pakendi mis tahes osa on avatud või kahjustatud, siis ärge seda kasutage.

Eemaldamiseks võimalikke lahuses sisalduvaid osakesi, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravim enne manustamist **viaaliadapteri abil filtreerida**.

Ärge kasutage kaasasolevat veenipunktsiooni komplekti vere võtmiseks, sest sinna on sisse ehitatud filter.

Seda ravimit **ei tohi** segada teiste infusioonilahustega. Ärge kasutage lahust, kui see sisaldab nähtavaid osakesi või on hägune. Järgige oma arsti antud juhiseid ja **selle infolehe lõpus toodud kasutusjuhendit**.

Kui te kasutate Kovaltry't rohkem, kui ette nähtud

Sellisel juhul pidage kohe nõu oma arstiga. Üleannustamise juhtudest ei ole teatatud.

Kui te unustate Kovaltry't kasutada

Manustage kohe oma järgmine annus ja jätkake tavapäraste vahedega, vastavalt arsti juhistele.

Ärge kasutage kahekordset annust, kui unustasite annuse eelmisel korral manustamata.

Kui te lõpetate Kovaltry kasutamise

Ärge lõpetage selle ravimi kasutamist ilma arstiga konsulteerimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on **allergilised reaktsioonid**, mis võivad olla rasked. **Nende reaktsioonide ilmnemisel lõpetage kohe Kovaltry süstimine ja pidage viivitamatult nõu oma arstiga.** Järgmised sümptomid **võivad** varakult hoiatada nende reaktsioonide tekkimisest:

- pitsitustunne rinnus / üldine halb enesetunne;
- pearinglus;
- minestustunne püsti tõusmisel (viitab vererõhu langusele);
- iiveldus.

Lastel, keda ei ole varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga, võivad väga sageli (enam kui ühel patsiendil 10-st) moodustuda **inhibiitorid** (vt lõik 2). Patsientidel, keda on varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 ravipäeva), võivad inhibeerivad antikehad (vt lõik 2) tekkida harva (vähem kui ühel patsiendil 100-st). Kui see juhtub, **võib teie ravimi toime lõppeda ja võib tekkida püsiv veritsus. Sel juhul pöörduge kohe arsti poole.**

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st):

- valu või ebamugavustunne kõhus;
- seedehäired;
- palavik;
- paiksed reaktsioonid ravimi süstekohas (nt nahaalune verejooks, tugev sügelus, turse, põletustunne, ajutine punetus);
- peavalu;
- uinumisraskused;
- nõgestõbi;
- lööve / sügelev lööve.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100-st):

- suurenenud lümfisõlmed (nahaalune turse kaelal, kaenlaaluses või kubemes);
- südamepekslemine (tunne, et süda lööb tugevalt, kiirelt või ebakorrapäraselt);
- kiire südamerütm;
- düsgeusia (maitsetundlikkuse muutus);
- nahaõhetus (näonaha punetus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kovaltry't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud siltidel ja karpidel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoidke seda ravimit originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Seda ravimit võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 12 kuud, kui te hoiate seda väliskarbis.

Kui te hoiate ravimit toatemperatuuril, lõpeb selle kõlblikkusaeg pärast 12 kuud või pärast kõlblikkusaja lõppu, kui see on varasem.

Pärast ravimi külmkapist väljavõtmist tuleb uus kõlblikkusaeg märkida väliskarbile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist **ei tohi** hoida lahust külmkapis. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb ära kasutada 3 tunni jooksul. Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate lahuses osakesi või kui lahus on hägune.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kovaltry sisaldab

Toimeaine on alfaoktokog (inimese VIII hüübimisfaktor). Üks Kovaltry viaal sisaldab nominaalselt 250, 500, 1000, 2000 või 3000 RÜ alfaoktokogi.

Teised koostisosad on sahharoos, histidiin, glütsiin (E 640), naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat (E 509), polüsorbaat 80 (E 433), jää-äädikhape (E 260) ja süstevesi.

Kuidas Kovaltry välja näeb ja pakendi sisu

Ravim Kovaltry koosneb süstelahuse pulbrist ja lahustist. Pulber on kuiv ja valge kuni kergelt kollakas. Lahusti on selge vedelik.

Igas Kovaltry üksikpakendis on:

- klaasviaal pulbriga;
- lahustit sisaldav süstel;
- eraldi kolvivars;
- viaaliadapter;
- veenipunktsiooni komplekt (veeni süstimiseks).

Kovaltry pakendi suurused:

- 1 üksikpakend;
- 1 mitmikpakend, mis sisaldab 30 üksikpakendit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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 ABEE

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 1 216 3300

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 (Northern Ireland)

Bayer AG


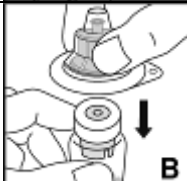
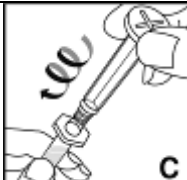

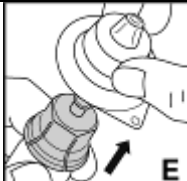
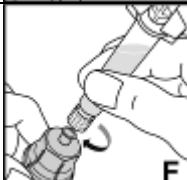
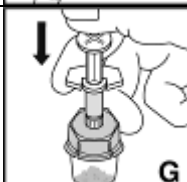
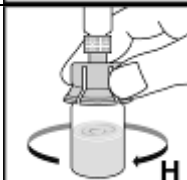
Tel: +44-(0)118 206 3000

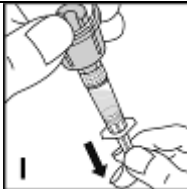
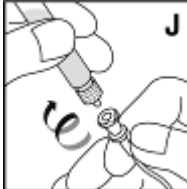
Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Üksikasjalikud juhised Kovaltry manustamiskõlblikuks muutmiseks ja manustamiseks

Teil läheb vaja alkoholilappe, marlipatju, plaastreid ja žgutti. Need ei sisaldu Kovaltry pakendis.

| | | |
|-----|---|---|
| 1. | Peske käsi hoolikalt seebi ja sooja veega. | |
| 2. | Soojendamiseks hoidke avamata viaali ja süstalt oma peopesades kuni mugava temperatuurini (mitte üle 37 °C). | |
| 3. | Eemaldage viaalilt kaitsekork (A). Puhastage viaali kummikork alkoholilapiga ja laske korgil enne kasutamist õhu käes kuivada. |  |
| 4. | Asetage pulbrit sisaldav viaal kindlale mittelibedale pinnale. Eemaldage viaaliadapteri plastümbriselt paberkaate. Ärge võtke adapterit plastümbrisest välja. Hoides kinni adapteri plastümbrisest, asetage see pulbrit sisaldavale viaalile ja suruge seda tugevalt alla (B). Adapter kinnitub plõksuga viaali korgi külge. Ärge adapteri ümbrist veel eemaldage. |  |
| 5. | Hoidke lahustiga täidetud süstalt püstises asendis. Võtke kätte kolvivarv (vt joonist) ja tugevalt päripäeva pöörates, kinnitage varv keermega korgi külge (C). |  |
| 6. | Hoides süstalt silindrist, tõmmake süstla otsast kork ära (D). Ärge puudutage süstla otsa oma käte ega mis tahes muu pinnaga. Asetage süstal edasiseks kasutamiseks kõrvale. |  |
| 7. | Nüüd eemaldage adapteri ümbris ja visake see ära (E). |  |
| 8. | Päripäeva keerates kinnitage süstel keermega viaaliadapteri külge (F). |  |
| 9. | Vajutades aeglaselt kolvivarrele, süstige lahusti viaali (G). |  |
| 10. | Keerutage ettevaatlikult viaali, kuni kogu pulber on lahustunud (H). Ärge loksutage viaali. Veenduge, et pulber on täielikult lahustunud. Enne kasutamist kontrollige lahust visuaalselt osakeste esinemise ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage lahust, kui see sisaldab nähtavaid osakesi või on hägune. |  |

| | |
|--|---|
| <p>11. Hoidke viaali püstiselt viaaliadapteri ja süstla kohal (I). Täitke süstal, tõmmates kolbi aeglaselt ja sujuvalt välja. Veenduge, et kogu viaali sisu on süstlasse tõmmatud. Hoides süstalt püsti vajutage kolvile, kuni kogu õhk on süstlast väljutatud.</p> |  |
| <p>12. Asetage käsivarrele žgutt.</p> | |
| <p>13. Tehke kindlaks süstekoht ja puhastage nahk alkoholilapiga.</p> | |
| <p>14. Punkteerige veen ja kinnitage plaastri abil veenipunktsiooni komplekt.</p> | |
| <p>15. Hoides viaaliadapterit paigal, eemaldage süstal viaaliadapteri küljest (adapter peab jääma viaali külge). Kinnitage süstal veenipunktsiooni komplekti külge (J). Veenduge, et süstlasse ei satuks verd.</p> |  |
| <p>16. Eemaldage žgutt.</p> | |
| <p>17. Jälgides nõela asendit, süstige lahus 2...5 minuti jooksul veeni. Manustamiskiirus peaks sõltuma teie enesetundest, kuid see ei tohi olla kiirem kui 2 ml minutis.</p> | |
| <p>18. Kui on vaja manustada veel üks annus, kasutage uut süstalt ja lahustage ravim (pulber) eespool toodud juhiste järgi.</p> | |
| <p>19. Kui rohkem annuseid ei ole vaja manustada, eemaldage veenipunktsiooni komplekt ja süstal. Hoidke marlipatja tugevasti süstekohal, väljasirutatud käsivarrel ligikaudu 2 minutit. Lõpuks siduge süstekoht rõhksidemega, vajadusel kasutage plaastrit.</p> | |
| <p>20. Kovaltry igakordsel kasutamisel on soovitatav ravimi nimetus ja partii number üles märkida.</p> | |
| <p>21. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt või arstilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.</p> | |