

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kovaltry 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
Kovaltry 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
Kovaltry 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Kovaltry 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Kovaltry 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kovaltry 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

Kovaltry contient approximativement 250 UI (100 UI / 1 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution.

Kovaltry 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Kovaltry contient approximativement 500 UI (200 UI / 1 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution.

Kovaltry 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Kovaltry contient approximativement 1000 UI (400 UI / 1 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution.

Kovaltry 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Kovaltry contient approximativement 2000 UI (400 UI / 1 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution.

Kovaltry 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Kovaltry contient approximativement 3000 UI (600 UI / 1 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution.

L'activité (UI) est déterminée à l'aide d'un test chromogène, selon la Pharmacopée européenne.

L'activité spécifique de Kovaltry est d'environ 4 000 UI/mg de protéines.

L'octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant de pleine longueur [ADNr]) est une protéine purifiée comportant 2 332 acides aminés. Il est produit par la technique de l'ADN recombinant sur des cellules de rein de hamster nouveau-né (cellules BHK) dans lesquelles a été introduit le gène du facteur VIII humain. Kovaltry est préparé sans aucun ajout de protéines d'origine humaine ou animale au cours des processus de culture cellulaire, de purification ou de formulation finale.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable

Poudre : solide, blanche à légèrement jaune.

Solvant : eau pour préparations injectables, solution incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Kovaltry peut être administré à tous les groupes d'âge.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être réalisé sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Surveillance du traitement

Au cours du traitement, il est conseillé d'effectuer un dosage approprié des taux de facteur VIII afin de déterminer la dose à administrer et la fréquence des injections. La réponse au facteur VIII est susceptible de varier d'un patient à un autre, se manifestant par une demi-vie du produit et une récupération différentes. La dose déterminée en fonction du poids corporel peut nécessiter un ajustement chez les patients présentant une insuffisance pondérale ou un surpoids.

En cas d'intervention chirurgicale majeure en particulier, la surveillance précise du traitement substitutif par l'analyse de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

Posologie

La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII administré est exprimé en Unités Internationales (UI) par rapport au standard actuel de l'OMS pour les concentrés de facteurs VIII. L'activité en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à un Standard International pour le facteur VIII plasmatique).

Une Unité Internationale (UI) de facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un mL de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII se base sur le résultat empirique qu'1 Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 1,5 % à 2,5 %.

La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

Nombre d'unités nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% ou UI/dL) x l'inverse de la récupération observée (c.-à-d. 0,5 pour une récupération de 2,0 %).

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être définies en fonction de l'efficacité clinique requise et adaptées au cas par cas.

Dans les différentes situations hémorragiques ci-dessous, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en-dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée. Le tableau suivant peut être utilisé à titre indicatif pour définir la posologie au cours des épisodes hémorragiques et de la chirurgie :

Tableau 1 : indications sur la posologie à utiliser au cours des épisodes hémorragiques et de la chirurgie

Importance de l'hémorragie / type d'acte chirurgical	Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dL)	Fréquence des injections (heures)/ Durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u> Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3 – 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.
<u>Chirurgie</u> Chirurgie mineure dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
Chirurgie majeure	80 à 100 (pré et post opératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation suffisante de la plaie puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dL).

Prophylaxie

Pour le traitement prophylactique à long-terme des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, la posologie usuelle chez les patients adolescents (âgés de 12 ans et plus) et adultes est de 20 à 40 UI de Kovaltry par kg de poids corporel, administrée deux à trois fois par semaine.

Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Population pédiatrique

Une étude de sécurité et d'efficacité a été réalisée chez des enfants âgés de 0 à 12 ans (voir rubrique 5.1)

Les doses prophylactiques recommandées sont de 20 à 50 UI/kg deux à trois fois par semaine ou un jour sur deux, selon les besoins de chaque enfant. Pour les adolescents âgés de plus de 12 ans, la posologie recommandée est la même que chez l'adulte.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Kovaltry doit être injecté par voie intraveineuse sur 2 à 5 minutes selon le volume total. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse de perfusion maximale : 2 mL/min).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 et la notice.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Réactions allergiques connues aux protéines de souris ou de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être enregistrés.

Hypersensibilité

Des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec Kovaltry.

Si des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du médicament et de contacter leur médecin.

Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité, tels que les éruptions urticariennes, l'urticaire généralisée, l'oppression thoracique, une respiration sifflante, l'hypotension et l'anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement médical standard de l'état de choc doit être mis en œuvre.

Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par mL de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 50 premiers jours d'exposition. Le risque est peu fréquent mais perdure tout au long de la vie du patient.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs, un inhibiteur de faible titre présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

De manière générale, tous les patients traités avec des produits de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soignée pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés (voir rubrique 4.2).

Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Événements cardiovasculaires

Chez les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires, le traitement substitutif par FVIII peut augmenter le risque cardiovasculaire.

Complications liées au cathéter

Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte.

Il est fortement recommandé qu'à chaque administration de Kovaltry à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro de lot du médicament.

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions mentionnées s'appliquent aussi bien aux adultes qu'aux enfants.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction des produits à base de facteur VIII de coagulation humain (ADNr) avec d'autres médicaments n'a été signalée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le facteur VIII n'a pas fait l'objet d'études de reproduction chez l'animal. En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation de facteur VIII chez les femmes enceintes.

Par conséquent, le facteur VIII ne doit être utilisé au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si Kovaltry est excrété dans le lait maternel humain. L'excrétion n'a pas été étudiée chez l'animal. Par conséquent, le facteur VIII ne doit être utilisé au cours de l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

Fertilité

Kovaltry n'a fait l'objet d'aucune étude sur la fertilité chez l'animal et ses effets sur la fertilité humaine n'ont pas été établis au cours des essais cliniques contrôlés. Dans la mesure où Kovaltry est une protéine de substitution du facteur VIII endogène, aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Si les patients ressentent des vertiges ou d'autres symptômes affectant leur capacité à se concentrer et à réagir, il est recommandé de ne pas conduire ni d'utiliser de machines jusqu'à disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (pouvant inclure un œdème de Quincke, une sensation de brûlure et de piqûre au site de perfusion, des frissons, des bouffées de chaleur, une urticaire généralisée, des céphalées, une éruption urticarienne, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des picotements, des vomissements, une respiration sifflante) ont été observées et peuvent, dans certains cas, évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc).

L'apparition d'anticorps dirigés contre les protéines de souris et de hamster et la survenue de réactions d'hypersensibilité associées sont possibles.

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII (FVIII), y compris avec Kovaltry. Une telle apparition peut se manifester par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau présenté ci-dessous est établi conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés). Les fréquences ont été estimées d'après la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : fréquence des effets indésirables au cours des essais cliniques

Classification MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie	Peu fréquent
	Inhibiteur du facteur VIII	Très fréquent (PUPs)* Peu fréquent (PTPs)*
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Insomnies	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
	Sensations vertigineuses	Fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent
	Tachycardie sinusale	Peu fréquent
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	Fréquent
	Gêne abdominale	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Fréquent
	Eruption cutanée***	Fréquent
	Urticaire	Fréquent
	Dermite allergique	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Fréquent
	Réactions au site d'injection**	Fréquent
	Gêne thoracique	Peu fréquent

* La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PTPs = patients préalablement traités. PUPs = patients non préalablement traités

** dont extravasation au site d'injection, hématome, douleur au site d'injection, prurit, gonflement

*** éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption prurigineuse, éruption vésiculeuse

Description des réactions indésirables retenues

Un total de 236 patients (193 PTPs, 43 PUPs/MTPs) constituaient la population regroupée pour l'analyse de la sécurité dans les trois études de phase III chez des patients précédemment traités (PTPs), des patients précédemment non traités (PUPs) et des patients traités de manière minimale (MTPs) ; études LÉOPOLD I, LÉOPOLD II, LÉOPOLD Kids. La durée médiane de l'essai clinique dans la population regroupée pour l'analyse de sécurité était de 558 jours (intervalle de 14 à 2 436 jours) avec une médiane de 183 jours JCPA (intervalle de 1 à 1 230 JCPA).

- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans la population regroupée étaient une pyrexie, des céphalées et une éruption cutanée.
- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les PTPs étaient liés à de potentielles réactions d'hypersensibilité, notamment des céphalées, une pyrexie, un prurit, une éruption cutanée et une gêne abdominale.
- L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les PUPs/MTPs était l'inhibiteur du FVIII.

Immunogénicité

L'immunogénicité de Kovaltry a été évaluée chez PTPs et PUPs/MTPs.

Au cours des essais cliniques avec Kovaltry chez environ 200 patients pédiatriques et adultes atteints d'hémophilie A sévère (FVIII : C < 1 %) avec une exposition antérieure à des concentrés de facteur VIII ≥ 50 JCPA, un cas d'inhibiteur transitoire de faible titre (titre maximal 1,0 UB/mL) est survenu chez un PTP âgé de 13 ans après 549 JCPA. Le taux de récupération du FVIII était normal (2,7 UI/dL par UI/kg).

Population pédiatrique

Dans les études cliniques, aucune différence spécifique à l'âge n'a été observée dans les effets indésirables, à l'exception de l'inhibiteur du FVIII chez les PUPs/MTPs.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

4.9 Surdosage

Aucun symptôme de surdosage avec le facteur VIII de coagulation humain recombinant n'a été signalé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragique : facteur VIII de coagulation sanguine, code ATC : B02BD02.

Mécanisme d'action

Le facteur VIII et le facteur von Willebrand (FvW) constituent un complexe de deux molécules aux fonctions physiologiques différentes. Perfusé chez un patient hémophile, le facteur VIII se lie au FvW dans la circulation sanguine. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Puis la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation liée au sexe, due à une diminution du taux de facteur VIII : C, qui provoque de multiples hémorragies au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément soit à la suite d'un traumatisme accidentel ou chirurgical. Grâce à la thérapie substitutive, les taux plasmatiques en FVIII sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du déficit en facteur et de la tendance hémorragique.

Il est à noter que le taux annualisé de saignements (TAS) n'est pas comparable entre les différents concentrés de facteur et entre les différentes études cliniques.

Kovaltry ne contient pas de facteur von Willebrand.

Effets pharmacodynamiques

Le temps de céphaline activée (TCA) est allongé chez les personnes atteintes d'hémophilie. La détermination du TCA est un moyen classique de mesure de l'activité biologique du facteur VIII *in vitro*. La normalisation du TCA après traitement par rFVIII est comparable à celle obtenue avec le facteur VIII d'origine plasmatique.

Efficacité et sécurité cliniques

Contrôle et prévention des hémorragies

Deux études multicentriques en ouvert, croisées, randomisées, non contrôlées, ont été menées chez des adultes/adolescents préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère (< 1 %), ainsi qu'une étude

multicentrique, non contrôlée, en ouvert, chez des PTPs âgés de < 12 ans (Partie A) et des PUPs/MTPs âgés de < 6 ans (partie B) atteints d'hémophilie A sévère.

Au total, 247 sujets (204 PTPs et 43 PUPs/MTPs) ont été exposés dans le programme d'essais cliniques, dont 153 sujets âgés de \geq 12 ans et 94 sujets âgés de < 12 ans. 208 sujets (174 PTPs, 34 PUPs/MTPs) ont été traités au minimum 360 jours et 98 de ces sujets (78 PTPs, 20 PUPs/MTPs) au minimum 720 jours.

Population pédiatrique < 12ans

Partie A : L'essai pédiatrique a inclus 51 patients préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère, dont 26 sujets dans le groupe d'âge 6 à 12 ans et 25 sujets dans le groupe d'âge < 6 ans ayant accumulé un nombre médian de 73 JCPA (Intervalle : 37 à 103 JCPA). Les sujets ont été traités avec 2 ou 3 injections par semaine ou jusqu'à tous les deux jours à une dose de 25 à 50 UI/kg. Le nombre d'unités consommées sous prophylaxie et pour le traitement des saignements, les taux de saignement annualisés et le taux de succès du traitement des saignements sont présentés dans le tableau 3.

Partie B : Un total de 43 PUPs/MTPs ont été recrutés et ont accumulé une médiane de 46 JCPA (intervalle de 1 à 55 JCPA). La dose médiane pour le traitement des saignements chez tous les PUPs/MTPs était de 40,5 UI/kg et 78,1 % des saignements ont été traités avec succès avec \leq 2 perfusions.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté chez les PUPs/MTPs était l'inhibiteur du FVIII (voir rubrique 4.8). Des inhibiteurs du FVIII ont été détectés chez 23 des 42 patients avec une médiane (intervalle) de 9 JCPA (4 à 42) au moment du premier test positif d'inhibiteur. Parmi ceux-ci, 6 patients avaient des inhibiteurs à faible titre (\leq 5,0 UB) et 17 patients avaient des inhibiteurs à titre élevé.

Extension : Sur les 94 sujets traités, 82 sujets sont entrés dans l'étude d'extension Leopold Kids, 79 patients ont reçu un traitement par Kovaltry et 67 patients ont reçu Kovaltry en tant que traitement prophylactique. La durée médiane de l'étude d'extension était de 3,1 ans (intervalle de 0,3 à 6,4 ans), la durée totale médiane de l'étude complète (étude principale plus extension) était de 3,8 ans (intervalle de 0,8 à 6,7 ans).

Au cours de l'extension de l'étude, 67 des 82 sujets ont reçu Kovaltry en tant que traitement prophylactique. Parmi les 67 sujets, un total de 472 saignements ont été traités avec Kovaltry, nécessitant 1 à 2 perfusions pour la majorité des saignements (83,5 %), et la réponse au traitement a été bonne ou excellente dans la plupart (87,9 %) des cas.

Induction de la tolérance immunitaire (ITI)

Des données sur l'ITI ont été recueillies chez des patients atteints d'hémophilie A. 11 sujets présentant des inhibiteurs à titre élevé ont été traités par ITI avec divers schémas thérapeutiques allant de trois fois par semaine à deux fois par jour. 5 sujets ont terminé l'ITI avec un résultat d'inhibiteur négatif à la fin de l'étude, et 1 sujet avait un titre faible (1,2 UB/mL) au moment de l'arrêt.

Tableau 3 : patients sous prophylaxie, doses reçues et taux de succès sur les saignements

	Jeunes enfants (0 < 6 ans)	Grands enfants (6 < 12 ans)	Adolescents et adultes 12 - 65 ans			Total
			Étude 1	Étude 2	Étude 2	
				Doses reçues 2 x/sem.	Doses reçues 3 x/sem.	
Participants à l'étude	25	26	62	28	31	172
Dose/injection en prophylaxie, UI/kg de PC médiane (min, max)	36 UI/kg (21 ; 58 UI/kg)	32 UI/kg (22 ; 50 UI/kg)	31 UI/kg (21 ; 43 UI/kg)	30 UI/kg (21 ; 34 UI/kg)	37 UI/kg (30 ; 42 UI/kg)	32 UI/kg (21 ; 58 UI/kg)
TAS – tous les saignements (médiane, 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)
Dose/injection pour le traitement des hémorragies Médiane (min ; max)	39 UI/kg (21 ; 72 UI/kg)	32 UI/kg (22 ; 50 UI/kg)	29 UI/kg (13 ; 54 UI/kg)	28 UI/kg (19 ; 39 UI/kg)	31 UI/kg (21 ; 49 UI/kg)	31 UI/kg (13 ; 72 UI/kg)
Taux de succès*	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

TAS = taux annualisé de saignements

Q1 = premier quartile ; Q3 = troisième quartile

PC = poids corporel

* Taux de succès défini comme le % d'hémorragies traitées avec succès par ≤ 2 injections

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique (PK) de Kovaltry a été évalué chez des patients préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère après administration de 50 UI/kg chez 21 sujets âgés de ≥ 18 ans, chez 5 sujets âgés de ≥ 12 ans et de < 18 ans et chez 19 sujets âgés de < 12 ans.

Un modèle pharmacocinétique de population a été développé sur la base de toutes les mesures disponibles du facteur VIII (à partir des nombreux prélèvements PK et de l'ensemble des échantillons de récupération) effectuées durant les 3 études cliniques, permettant le calcul des paramètres PK des sujets dans les diverses études. Le tableau 4 ci-dessous présente les paramètres PK basés sur le modèle pharmacocinétique de population.

Tableau 4 : paramètres PK (moyenne géométrique [%CV]) basés sur le Test chromogénique*

Paramètre PK	≥ 18 ans N = 109	12 à < 18 ans N = 23	6 à < 12 ans N = 27	0 à < 6 ans N = 24
T _{1/2} (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
ASC (UI.h/dL) **	1 858 (38)	1 523 (27)	1 242 (35)	970 (25)
CL (dL/h/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V _{éq} (dL/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

* D'après les estimations du modèle pharmacocinétique de population

**ASC, aire sous la courbe, calculée pour une dose de 50 UI/kg

Les mesures de PK répétées après 6 à 12 mois de traitement prophylactique par Kovaltry n'ont révélé aucune modification pertinente des paramètres PK à la suite de ce traitement à long terme.

Une étude internationale menée dans 41 laboratoires cliniques a évalué et comparé le FVIII:C de Kovaltry et d'un rFVIII pleine longueur commercialisé. Elle a montré des résultats cohérents pour les deux produits.

L'activité coagulante de Kovaltry peut être mesurée dans le plasma aussi bien par un test de coagulation en un temps qu'avec un test chromogénique, ceci avec les méthodes usuelles du laboratoire.

L'analyse des taux de récupération *incrémentielle* chez les patients préalablement traités a montré pour Kovaltry une augmentation médiane du taux de facteur VIII plasmatique de > 2 % (> 2 UI/dL) par UI/kg de poids corporel. Ce résultat est similaire aux valeurs rapportées pour le facteur VIII dérivé du plasma humain. Aucune modification pertinente n'a été observée sur la période de traitement de 6 - 12 mois.

Tableau 5 : mesures des taux de récupération *incrémentielle* dans les études de phase III

Participants à l'étude	N = 115
Résultats du Test chromogénique	2,3 (1,8 ; 2,6)
Médiane (Q1 ; Q3) (UI/dL / UI/kg)	
Résultats du Test en un temps	2,2 (1,8 ; 2,4)
Médiane (Q1 ; Q3) (UI/dL / UI/kg)	

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité *in vitro* et de toxicologie en administration répétée sur du court terme n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain. La toxicité en administration répétée sur plus de 5 jours, la toxicité sur les fonctions de reproduction et l'effet carcinogène n'ont pas été étudiés. Ces types d'études n'ont pas été jugés pertinents en raison de la production d'anticorps dirigés contre les protéines humaines hétérologues chez l'animal. En outre, le facteur VIII est une protéine intrinsèque et n'est pas connu pour provoquer des effets sur la reproduction ou des effets cancérogènes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Saccharose

Histidine

Glycine (E640)

Chlorure de sodium

Chlorure de calcium dihydraté (E509)

Polysorbate 80 (E433)

Acide acétique, glacial (pour ajustement du pH) (E260)

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Seuls les nécessaires à perfusion fournis doivent être utilisés pour la reconstitution et l'injection car des échecs de traitement ont été observés suite à l'adsorption du facteur VIII humain de coagulation sur la surface interne de certains systèmes de perfusion.

6.3 Durée de conservation

30 mois

La stabilité physico-chimique du produit en cours d'utilisation après reconstitution a été démontrée pendant 3 heures à température ambiante.

Après reconstitution, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Ne pas réfrigérer après reconstitution.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Durant la période des 30 mois de conservation, lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur, le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C, et ceci pour une durée limitée à 12 mois. Dans ce cas, le produit périmé à la fin de la période des 12 mois ou à la date de péremption indiquée sur le flacon du produit, si l'échéance est plus proche. La nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage extérieur.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

Chaque boîte unitaire de Kovaltry contient :

- un flacon contenant de la poudre (flacon de 10 mL en verre transparent de type 1 avec un bouchon en caoutchouc halogénobutyl gris et un dispositif d'obturation en aluminium)
- une seringue préremplie (3 mL ou 5 mL) avec 2,5 mL (pour les dosages de 250 UI, 500 UI et 1 000 UI) ou 5 mL (pour les dosages de 2 000 UI et 3 000 UI) de solvant (cylindre en verre transparent de type 1 avec un bouchon en caoutchouc bromobutyl gris)
- piston de seringue
- adaptateur pour flacon
- un nécessaire de ponction veineuse

Présentations

- 1 boîte unitaire
- 1 conditionnement multiple contenant 30 boîtes unitaires

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les instructions détaillées pour la préparation et l'administration sont présentées dans la notice de Kovaltry.

Le médicament reconstitué est une solution limpide et incolore.

La poudre de Kovaltry doit uniquement être reconstituée avec le solvant fourni (2,5 mL ou 5 mL d'eau pour préparations injectables) dans la seringue préremplie et en utilisant l'adaptateur pour flacon. Pour l'injection, le produit doit être préparé selon les règles d'asepsie. Si l'un des composants contenus dans la boîte est ouvert ou endommagé, il ne doit pas être utilisé.

Après reconstitution la solution est limpide. Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. Ne pas utiliser Kovaltry si la solution contient des particules visibles ou est trouble.

Après reconstitution, la solution est ré-aspirée dans la seringue. Kovaltry doit être reconstitué et administré à l'aide des composants (adaptateur pour flacon, seringue préremplie, nécessaire de ponction veineuse) fournis dans chaque boîte.

Le produit reconstitué doit être filtré avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution. La filtration est réalisée en utilisant l'adaptateur pour flacon.

Le nécessaire de ponction veineuse fourni avec le produit ne doit pas être utilisé pour prélever du sang car il contient un filtre intégré.

Pour usage unique seulement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1076/002 - 1 x (Kovaltry 250 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/012 - 1 x (Kovaltry 250 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))
EU/1/15/1076/004 - 1 x (Kovaltry 500 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/014 - 1 x (Kovaltry 500 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))
EU/1/15/1076/006 - 1 x (Kovaltry 1000 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/016 - 1 x (Kovaltry 1000 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))
EU/1/15/1076/008 - 1 x (Kovaltry 2000 UI – solvant (5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))
EU/1/15/1076/010 - 1 x (Kovaltry 3000 UI – solvant (5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))
EU/1/15/1076/017 - 30 x (Kovaltry 250 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/018 - 30 x (Kovaltry 250 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))
EU/1/15/1076/019 - 30 x (Kovaltry 500 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/020 - 30 x (Kovaltry 500 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))
EU/1/15/1076/021 - 30 x (Kovaltry 1000 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/022 - 30 x (Kovaltry 1000 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))
EU/1/15/1076/023 - 30 x (Kovaltry 2000 UI – solvant (5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))
EU/1/15/1076/024 - 30 x (Kovaltry 3000 UI – solvant (5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 février 2016

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences concernant la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union européenne (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et dans les mises à jour successives publiées sur le portail web de l'Agence européenne des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et les interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR D'UNE BOITE UNITAIRE (CONTENANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 250 UI (100 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable.

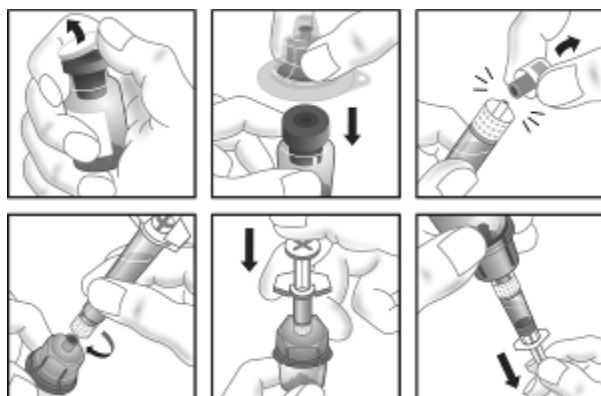
1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.

Lire la notice avant utilisation.

Pour la reconstitution, lire attentivement la notice avant utilisation.



6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1076/002 – 1 x (Kovaltry 250 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/012 – 1 x (Kovaltry 250 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 250

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE COMPOSE DE 30 BOITES UNITAIRES (CONTENANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 250 UI (100 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable.

Conditionnement multiple composé de 30 boîtes unitaires, chacune contenant :

1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1076/017 – 30 x (Kovaltry 250 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/018 – 30 x (Kovaltry 250 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 250

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE INTERIEUR D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (NE CONTENANT PAS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 250 UI (100 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable.

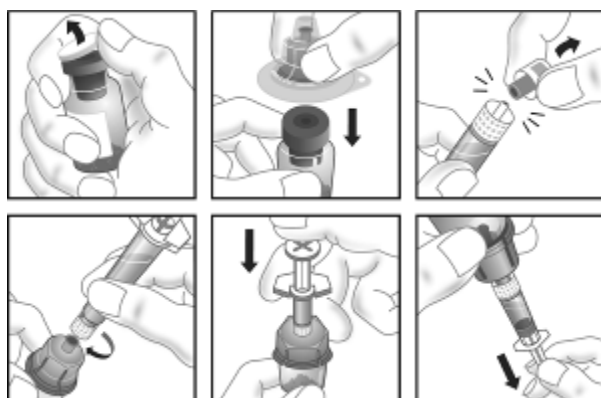
Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

Pour la reconstitution, lire attentivement la notice avant utilisation.



6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1076/017 – 30 x (Kovaltry 250 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/018 – 30 x (Kovaltry 250 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 250

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON AVEC POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kovaltry 250 UI poudre pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

250 UI (octocog alfa) (100 UI/mL après reconstitution).

6. AUTRES

Bayer-Logo

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR D'UNE BOITE UNITAIRE (CONTENANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 500 UI (200 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable.

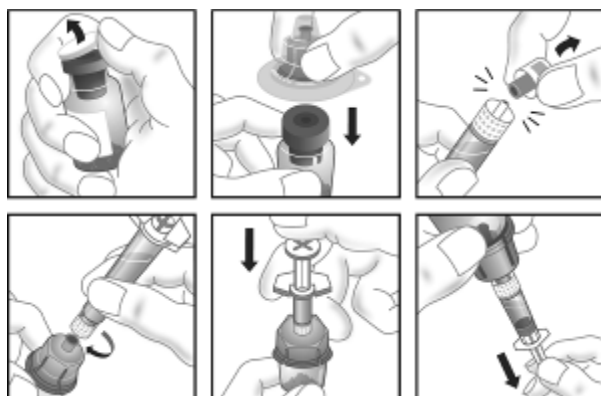
1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.

Lire la notice avant utilisation.

Pour la reconstitution, lire attentivement la notice avant utilisation.



6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1076/004 – 1 x (Kovaltry 500 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/014 – 1 x (Kovaltry 500 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE COMPOSE DE 30 BOITES UNITAIRES (CONTENANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 500 UI (200 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable.

Conditionnement multiple composé de 30 boîtes unitaires, chacune contenant :

1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1076/019 – 30 x (Kovaltry 500 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/020 – 30 x (Kovaltry 500 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE INTERIEUR D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (NE CONTENANT PAS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 500 UI (200 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable.

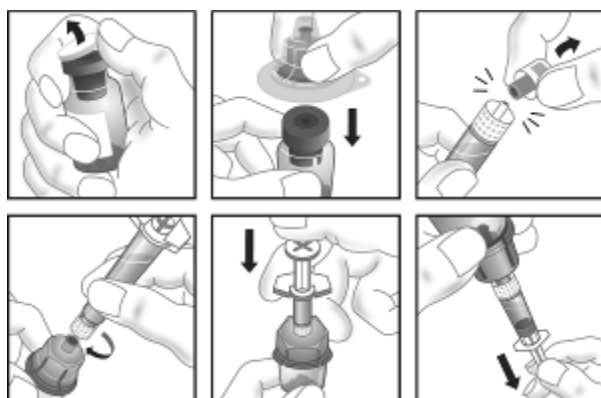
Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

Pour la reconstitution, lire attentivement la notice avant utilisation.



6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1076/019 – 30 x (Kovaltry 500 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/020 – 30 x (Kovaltry 500 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kovaltry 500

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON AVEC POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kovaltry 500 UI poudre pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

500 UI (octocog alfa) (200 UI/mL après reconstitution).

6. AUTRES

Bayer-Logo

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR D'UNE BOITE UNITAIRE (CONTENANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 1000 UI (400 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable.

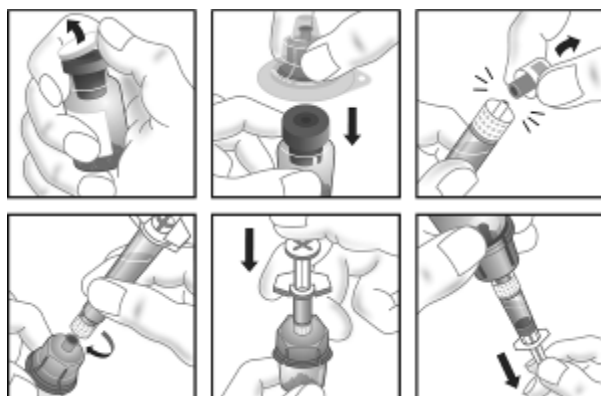
1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.

Lire la notice avant utilisation.

Pour la reconstitution, lire attentivement la notice avant utilisation.



6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1076/006 – 1 x (Kovaltry 1000 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/016 – 1 x (Kovaltry 1000 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 1000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE COMPOSE DE 30 BOITES UNITAIRES (CONTENANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 1000 UI (400 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable.

Conditionnement multiple composé de 30 boîtes unitaires, chacune contenant :

1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1076/021 – 30 x (Kovaltry 1000 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/022 – 30 x (Kovaltry 1000 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 1000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE INTERIEUR D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (NE CONTENANT PAS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 1000 UI (400 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable.

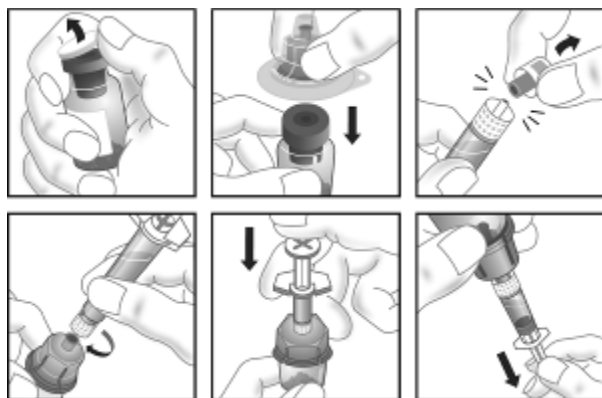
Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

Pour la reconstitution, lire attentivement la notice avant utilisation.



6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1076/021 – 30 x (Kovaltry 1000 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (3 mL))
EU/1/15/1076/022 – 30 x (Kovaltry 1000 UI – solvant (2,5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 1000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON AVEC POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kovaltry 1000 UI poudre pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1000 UI (octocog alfa) (400 UI/mL après reconstitution).

6. AUTRES

Bayer-Logo

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR D'UNE BOITE UNITAIRE (CONTENANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 2000 UI (400 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable.

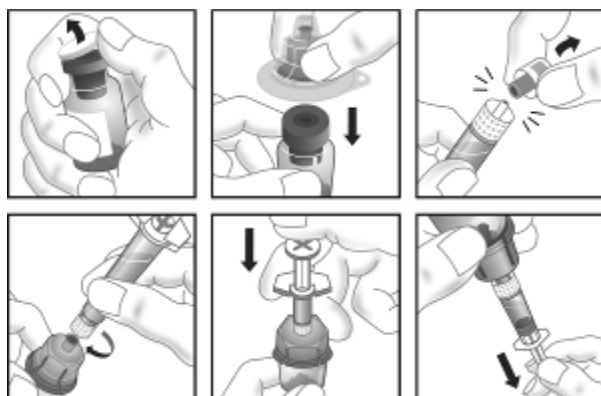
1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.

Lire la notice avant utilisation.

Pour la reconstitution, lire attentivement la notice avant utilisation.



6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1076/008 – 1 x (Kovaltry 2000 UI – solvant (5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 2000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE COMPOSE DE 30 BOITES UNITAIRES (CONTENANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 2000 UI (400 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable.

Conditionnement multiple composé de 30 boîtes unitaires, chacune contenant :

1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1076/023 – 30 x (Kovaltry 2000 UI – solvant (5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 2000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE INTERIEUR D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (NE CONTENANT PAS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 2000 UI (400 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable.

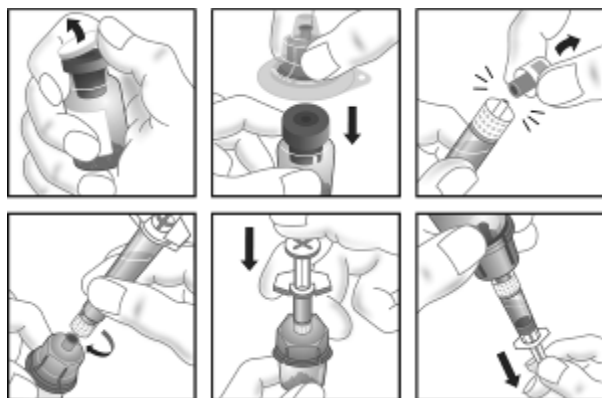
Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

Pour la reconstitution, lire attentivement la notice avant utilisation.



6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1076/023 – 30 x (Kovaltry 2000 UI – solvant (5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 2000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON AVEC POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kovaltry 2000 UI poudre pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2000 UI (octocog alfa) (400 UI/mL après reconstitution).

6. AUTRES

Bayer-Logo

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR D'UNE BOITE UNITAIRE (CONTENANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 3000 UI (600 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable.

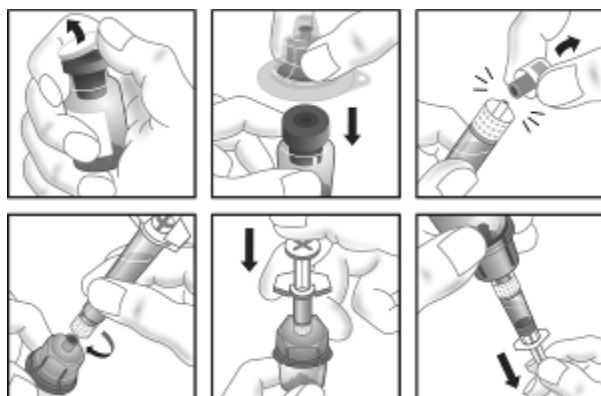
1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.

Lire la notice avant utilisation.

Pour la reconstitution, lire attentivement la notice avant utilisation.



6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1076/010 – 1 x (Kovaltry 3000 UI – solvant (5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 3000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE COMPOSE DE 30 BOITES UNITAIRES (CONTENANT LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 3000 UI (600 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable.

Conditionnement multiple composé de 30 boîtes unitaires, chacune contenant :

1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1076/024 – 30 x (Kovaltry 3000 UI – solvant (5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 3000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE INTERIEUR D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE (NE CONTENANT PAS LA BLUE BOX)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kovaltry 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Kovaltry contient 3000 UI (600 UI / 1 mL) d'octocog alfa après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine (E640), chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté (E509), polysorbate 80 (E433), acide acétique glacial (E260) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable.

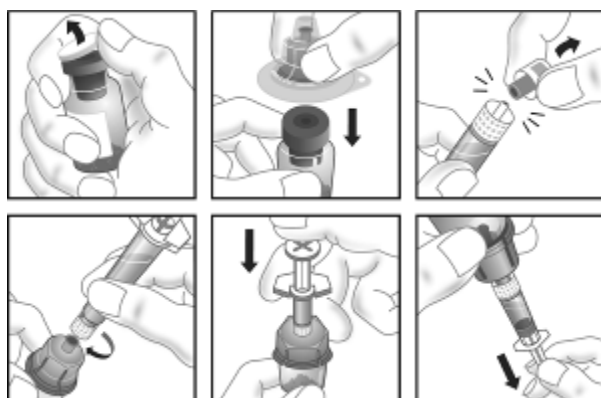
Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

1 flacon de poudre, 1 seringue préremplie avec eau pour préparations injectables, 1 adaptateur pour flacon et 1 nécessaire de ponction veineuse.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. Administration à usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

Pour la reconstitution, lire attentivement la notice avant utilisation.



6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

EXP (Fin de la période de 12 mois, si conservé jusqu'à 25 °C) :

Ne pas utiliser après cette date.

Le produit peut être conservé à une température allant jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 12 mois dans la limite de la date de péremption indiquée sur la boîte. Noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée dans un délai de 3 heures. **Ne pas réfrigérer après reconstitution.**

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver le flacon et la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée doit être jetée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1076/024 – 30 x (Kovaltry 3000 UI – solvant (5 mL) ; seringue pré-remplie (5 mL))

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 3000

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON AVEC POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kovaltry 3000 UI poudre pour solution injectable

octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3000 UI (octocog alfa) (600 UI/mL après reconstitution).

6. AUTRES

Bayer-Logo

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON AVEC EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2,5 mL [pour reconstitution des dosages 250/500/1 000 UI]

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON AVEC EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

5 mL [pour reconstitution des dosages 2 000/3 000 UI]

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Kovaltry 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
Kovaltry 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
Kovaltry 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Kovaltry 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Kovaltry 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable
octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain recombinant)

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Kovaltry et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kovaltry
3. Comment utiliser Kovaltry
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kovaltry
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kovaltry et dans quel cas est-il utilisé ?

Kovaltry contient comme substance active le facteur VIII de coagulation humain recombinant, appelé octocog alfa. Kovaltry est préparé par technologie recombinante sans aucun ajout de composants d'origine humaine ou animale au cours du processus de fabrication. Le facteur VIII est une protéine naturellement présente dans le sang et qui aide ce dernier à coaguler.

Kovaltry est utilisé pour **traiter et prévenir les saignements** chez les adultes, les adolescents et les enfants de tous âges présentant une hémophilie A (déficit héréditaire en facteur VIII).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kovaltry ?

N'utilisez jamais Kovaltry si vous êtes

- allergique à l'octocog alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- allergique aux protéines de hamster ou de souris.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous avez:

- une oppression dans la poitrine, des sensations vertigineuses (y compris lorsque vous vous levez d'une position assise ou allongée), de l'urticaire avec des démangeaisons, une respiration sifflante, des nausées ou des malaises. Ces symptômes peuvent être les signes d'une réaction allergique rare, soudaine et sévère à Kovaltry. **Arrêtez immédiatement l'administration du produit** et consultez votre médecin s'ils apparaissent.
- un saignement qui n'est pas contrôlé avec votre dose habituelle de Kovaltry. L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le

traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace et les patients recevant Kovaltry seront donc surveillés étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec Kovaltry, informez-en immédiatement votre médecin.

- développé antérieurement des inhibiteurs anti-facteur VIII avec un autre produit. Si vous changez de facteur VIII, vous êtes susceptible d'être à risque de voir réapparaître votre inhibiteur.
- une maladie du cœur confirmée ou un risque de maladie du cœur.
- à utiliser un dispositif d'accès veineux central pour l'administration de Kovaltry. Vous pouvez être exposé(e) à un risque de complications liées à ce dispositif, à l'endroit où le cathéter est inséré, notamment :
 - la survenue d'infections locales
 - la présence de bactéries dans le sang
 - la formation d'un caillot de sang dans le vaisseau sanguin.

Enfants et adolescents

Les avertissements et précautions indiqués s'appliquent aux patients de tous âges, adultes et enfants.

Autres médicaments et Kovaltry

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Il est peu probable que Kovaltry puisse avoir des effets sur la fertilité chez les patients de sexe masculin ou féminin dans la mesure où la substance active est naturellement présente dans l'organisme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez des vertiges ou tout autre symptôme affectant votre capacité à vous concentrer ou à réagir, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que ces symptômes cessent.

Kovaltry contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Kovaltry ?

Le traitement par Kovaltry sera instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients présentant une hémophilie A. Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Le nombre d'unités de facteur VIII est exprimé en Unités Internationales (UI).

Traitement des saignements

Pour traiter un saignement, votre médecin calculera et ajustera votre dose et la fréquence d'administration en fonction de facteurs tels que :

- votre poids ;
- la sévérité de votre hémophilie A;
- le site et l'importance du saignement ;
- la présence éventuelle d'inhibiteurs et leur taux ;
- le taux de facteur VIII souhaité.

Prévention des saignements

Si vous utilisez Kovaltry pour prévenir les saignements, votre médecin calculera la dose qui vous convient. Elle est habituellement de 20 à 40 UI d'octocog alfa par kg de poids corporel, injectée deux ou trois fois par semaine. Toutefois, dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Examens biologiques

Les examens biologiques pratiqués à intervalles réguliers aideront à vérifier que vous présentez toujours des taux de facteur VIII adéquats. En cas d'intervention chirurgicale majeure tout particulièrement, la coagulation de votre sang devra être soigneusement surveillée.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Kovaltry peut être utilisé chez les enfants de tous âges. Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, des doses plus élevées ou des injections plus fréquentes que prescrites chez l'adulte peuvent être nécessaires.

Cas des patients avec inhibiteurs

Si votre médecin vous informe que vous avez développé un inhibiteur du facteur VIII, il se peut que vous ayez besoin d'utiliser une dose plus élevée de Kovaltry afin de contrôler votre saignement. Si cette dose ne suffit pas à contrôler votre saignement, votre médecin pourrait vous prescrire un autre médicament.

N'hésitez pas à contacter votre médecin pour plus d'informations.

N'augmentez pas la dose de Kovaltry pour contrôler votre saignement sans consulter votre médecin.

Durée du traitement

Habituellement, le traitement de l'hémophilie par Kovaltry doit être suivi tout au long de la vie.

Comment administrer Kovaltry

Kovaltry est injecté dans une veine sur 2 à 5 minutes selon le volume total et votre niveau de confort et doit être utilisé dans les 3 heures après reconstitution.

Comment préparer Kovaltry pour l'administration

N'utilisez que le matériel (adaptateur pour flacon, seringue préremplie contenant le solvant et nécessaire de ponction veineuse) fourni avec chaque boîte de ce médicament. Veuillez contacter votre médecin si ces composants ne peuvent pas être utilisés. N'utilisez pas le produit si l'un des composants contenus dans la boîte est ouvert ou endommagé.

Le produit reconstitué doit être **filtré en utilisant l'adaptateur pour flacon** avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution.

N'utilisez pas le nécessaire de ponction veineuse fourni pour prélever du sang car il contient un filtre intégré.

Ce médicament **ne doit pas** être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion. N'utilisez pas de solutions troubles ou contenant des particules visibles. Suivez les instructions d'utilisation données par votre médecin **et présentées à la fin de cette notice.**

Si vous avez utilisé plus de Kovaltry que vous n'auriez dû

Informez-en votre médecin si tel est le cas. Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Si vous oubliez de prendre Kovaltry

Procédez immédiatement à l'administration de la dose suivante puis continuez à intervalles réguliers comme indiqué par votre médecin.

N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Kovaltry

N'arrêtez pas d'utiliser ce médicament sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus **graves** sont les **réactions allergiques** pouvant être une réaction allergique sévère. **Arrêter immédiatement l'injection de Kovaltry et parlez-en à votre médecin sans attendre si une réaction de ce type survient.** Les symptômes suivants **peuvent** être les signes précurseurs de ces réactions:

- oppression thoracique, sensation générale d'inconfort
- sensations vertigineuses
- Sensation de malaise en position debout indiquant une baisse de la pression artérielle
- envie de vomir (nausées)

Chez les enfants non préalablement traités par un produit de facteur VIII, des **inhibiteurs** (voir rubrique 2) peuvent apparaître de façon très fréquente (pouvant toucher plus d'1 patient sur 10). Chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, le risque d'apparition d'inhibiteurs (voir rubrique 2) est peu fréquent (peut toucher moins d'1 patient sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs, **le traitement cessera d'être efficace et vous pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin.**

Autres effets indésirables éventuels :

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- douleur ou inconfort à l'estomac
- indigestion
- fièvre
- réactions locales à l'endroit où vous injectez le médicament (saignement sous la peau, démangeaisons intenses, gonflement, sensation de brûlure, rougeur temporaire)
- maux de tête
- difficultés d'endormissement
- urticaire
- éruptions cutanées avec ou sans démangeaisons

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- augmentation du volume des ganglions lymphatiques (gonflement sous la peau au niveau du cou, des aisselles ou de l'aîne)
- palpitations cardiaques (sensation de battements forts, rapides ou irréguliers du cœur)
- battements de cœur rapides
- dysgueusie (trouble du goût)
- bouffées de chaleur (rougissement du visage)

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kovaltry ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur les étiquettes et les emballages. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Conserver ce médicament dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Ce médicament peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant un maximum de 12 mois lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur. S'il est conservé à température ambiante, il périra au bout de 12 mois ou à la date de péremption, si cette échéance est plus proche. Vous devez noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage extérieur si le médicament est sorti du réfrigérateur.

Ne pas réfrigérer la solution après reconstitution. La solution reconstituée doit être utilisée dans un délai de 3 heures. Ce produit est à usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être jetée.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez la présence de particules dans la solution ou si la solution est trouble.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kovaltry

La substance **active** est l'octocog alfa (facteur VIII de coagulation humain). Chaque flacon de Kovaltry contient une dose nominale de 250, 500, 1 000, 2 000 ou 3 000 UI d'octocog alfa. Les **autres** composants sont le saccharose, l'histidine, la glycine (E640), le chlorure de sodium, le chlorure de calcium dihydraté (E509), le polysorbate 80 (E433), l'acide acétique glacial (E260) et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Kovaltry et contenu de l'emballage extérieur

Kovaltry est fourni sous forme d'une poudre et solvant pour solution injectable. La poudre est sèche et blanche à légèrement jaune. Le solvant est un liquide limpide.

Chaque boîte unitaire de Kovaltry contient

- un flacon en verre contenant de la poudre
- une seringue préremplie contenant le solvant
- un piston séparé,
- un adaptateur pour flacon
- un nécessaire de ponction veineuse (pour injection dans une veine).

Kovaltry est disponible dans les présentations suivantes :

- 1 boîte unitaire
- 1 conditionnement multiple contenant 30 boîtes unitaires

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

Fabricant

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 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)


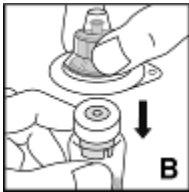

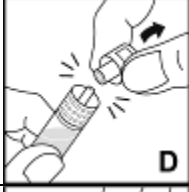
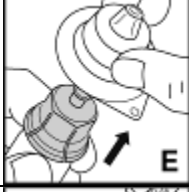
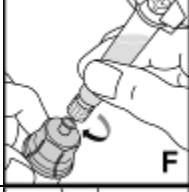
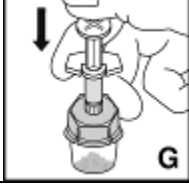
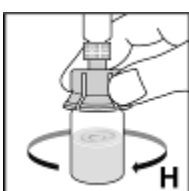
Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000



La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions détaillées pour la reconstitution et l'administration de Kovaltry

Vous aurez besoin de tampons alcoolisés, de compresses, de sparadrap et d'un garrot. Ce matériel n'est pas fourni dans la boîte de Kovaltry.

1.	Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon.	
2.	Tenez un flacon non ouvert et une seringue entre vos mains afin de les réchauffer jusqu'à atteindre une température confortable (ne pas dépasser 37° C).	
3.	Retirez la capsule protectrice du flacon (A) Essuyez le bouchon en caoutchouc du flacon à l'aide d'un tampon alcoolisé puis laissez le bouchon sécher à l'air libre avant utilisation.	
4.	Placez le flacon de poudre sur une surface dure non glissante. Détachez la pellicule de papier couvrant le boîtier en plastique de l'adaptateur pour flacon. Ne retirez pas l'adaptateur du boîtier en plastique. Tout en tenant le boîtier de l'adaptateur, placez le flacon de poudre dessus et appuyez fermement vers le bas (B). L'adaptateur s'enclenchera sur le capuchon du flacon. Ne retirez pas le boîtier de l'adaptateur à ce stade.	
5.	Tenez la seringue préremplie contenant le solvant en position verticale. Attrapez le piston comme indiqué sur l'illustration et fixez-le en le faisant tourner fermement dans le sens des aiguilles d'une montre au niveau du pas de vis de la seringue (C).	
6.	En tenant la seringue par le cylindre, décrochez le capuchon de l'extrémité inférieure (D). Ne touchez pas l'extrémité de la seringue avec vos mains et ne la laissez pas entrer en contact avec une quelconque surface. Mettez la seringue de côté pour un usage ultérieur.	
7.	À présent, retirez et jetez le boîtier de l'adaptateur (E).	
8.	Fixez la seringue préremplie au pas de vis de l'adaptateur pour flacon en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre (F).	
9.	Injectez le solvant en poussant lentement le piston vers le bas (G).	
10.	Agitez doucement le flacon d'un mouvement circulaire jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute (H). Ne secouez pas le flacon. Assurez-vous que la poudre soit complètement dissoute. Avant d'utiliser la solution, vérifiez qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle n'a pas changé de couleur. N'utilisez pas de solutions contenant des particules visibles ou ayant un aspect trouble.	

<p>11. Tenez le flacon par l'extrémité située au-dessus de l'adaptateur et de la seringue (I). Remplissez la seringue en tirant doucement et lentement sur le piston. Assurez-vous que la totalité du contenu du flacon soit passée dans la seringue. Maintenez la seringue en position verticale et pressez le piston jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'air dans la seringue.</p>	
<p>12. Posez un garrot sur votre bras.</p>	
<p>13. Choisissez le point d'injection et nettoyez la peau au moyen d'un tampon alcoolisé.</p>	
<p>14. Piquez la veine et fixez le nécessaire de ponction veineuse à l'aide d'un sparadrap.</p>	
<p>15. Tout en maintenant l'adaptateur pour flacon en place, retirez la seringue de l'adaptateur pour flacon (l'adaptateur, lui, doit rester fixé sur le flacon). Attachez la seringue au nécessaire de ponction veineuse (J). Assurez-vous qu'il n'entre pas de sang dans la seringue.</p>	
<p>16. Retirez le garrot.</p>	
<p>17. Injectez la solution dans la veine sur 2 à 5 minutes, tout en surveillant la position de l'aiguille. La vitesse d'injection doit être ajustée en fonction de votre niveau de confort, mais elle ne doit pas dépasser 2 mL par minute.</p>	
<p>18. Si une dose supplémentaire est nécessaire, utilisez une nouvelle seringue contenant de la poudre reconstituée en suivant les étapes ci-dessus.</p>	
<p>19. Si aucune dose supplémentaire n'est nécessaire, retirez le nécessaire de ponction veineuse et la seringue. Maintenez une compresse fermement appuyée sur votre bras tendu au niveau du point d'injection pendant environ 2 minutes. Enfin, posez un petit pansement compressif sur le site d'injection et, si nécessaire, un sparadrap.</p>	
<p>20. Il est recommandé de noter, à chaque utilisation de Kovaltry, le nom et le numéro de lot du produit</p>	
<p>21. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ou à votre médecin comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.</p>	