

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Kovaltry 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Kovaltry 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Kovaltry 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Kovaltry 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kovaltry 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Kovaltry nakon rekonstitucije sadrži približno 250 IU (100 IU / 1 ml) rekombinantnog ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Kovaltry 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Kovaltry nakon rekonstitucije sadrži približno 500 IU (200 IU / 1 ml) rekombinantnog ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Kovaltry 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Kovaltry nakon rekonstitucije sadrži približno 1000 IU (400 IU / 1ml) rekombinantnog ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Kovaltry 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Kovaltry nakon rekonstitucije sadrži približno 2000 IU (400 IU / 1 ml) rekombinantnog ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Kovaltry 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Kovaltry nakon rekonstitucije sadrži približno 3000 IU (600 IU / 1 ml) rekombinantnog ljudskog koagulacijskog faktora VIII (INN: oktokog alfa).

Potentnost (IU) je određena pomoću kromogenog testa prema Europskoj farmakopeji. Specifična aktivnost lijeka Kovaltry je približno 4000 IU/mg proteina.

Oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII pune duljine (rDNK)) je pročišćeni protein od 2332 aminokiseline. Proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama bubrega mladog hrčka (eng. *baby hamster kidney*, BHK) u koju je uveden gen za ljudski faktor VIII. Kovaltry je pripremljen bez dodavanja bilo kojeg proteina ljudskog ili životinjskog porijekla tijekom dobivanja u staničnoj kulturi, pročišćavanja ili završne formulacije.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak: čvrst, bijel do žućkast.

Otapalo: voda za injekcije, bistra otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika oboljelih od hemofilije A (nasljedni nedostatak faktora VIII). Kovaltry se može primjenjivati u bolesnika svih dobnih skupina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se treba provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Praćenje liječenja

Tijekom trajanja liječenja savjetuje se odgovarajuće određivanje razina faktora VIII kako bi se regulirala primijenjena doza i učestalost ponavljajućih infuzija. Pojedini bolesnici mogu različito reagirati na faktor VIII, pokazujući različitu duljinu poluvijeka i oporavak (engl. *recovery*). Doza koja se bazira na tjelesnoj težini može zahtijevati prilagodbu u bolesnika s premlalom ili prekomjernom težinom.

Naročito u slučaju većih kirurških zahvata neophodno je precizno praćenje nadomjesne terapije uz pomoć ispitivanja koagulacije (aktivnosti faktora VIII u plazmi).

Doziranje

Doza i trajanje nadomjesne terapije ovisi o težini nedostatka faktora VIII, o mjestu i opsegu krvarenja te o kliničkom statusu bolesnika.

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU) u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje kod krvarenja

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskim nalazima da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 1,5% do 2,5% normalne aktivnosti.

Potrebna doza određuje se sljedećom formulom:

Potreban broj jedinica = tjelesna težina (kg) x željeni porast faktora VIII (% ili IU/dl) x recipročna vrijednost vidljivog oporavka (npr. 0,5 za oporavak od 2,0%).

Količinu koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek treba prilagoditi postizanju ciljne kliničke učinkovitosti potrebne u pojedinom slučaju.

U slučaju sljedećih događaja krvarenja aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine (u % od normalne vrijednosti) tijekom odgovarajućeg razdoblja. Sljedeća tablica može poslužiti kao vodič za doziranje tijekom u epizodama krvarenja te kirurgiji:

Tablica 1: Vodič za doziranje u epizodama krvarenja te kirurgiji

Stupanj krvarenja / vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)	Učestalost doziranja (sati) / trajanje liječenja (dani)
<u>Krvarenje</u> Početna hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini	20 – 40	Ponoviti svakih 12 do 24 sata. Najmanje jedan dan dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol ili do zacjeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematoma	30 – 60	Ponoviti infuziju svakih 12 – 24 sata tijekom 3 – 4 dana ili dulje do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život	60 – 100	Ponoviti infuziju svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost
<u>Kirurški zahvat</u> Manji kirurški zahvat uključujući vađenje zuba	30 – 60	Svaka 24 sata, tijekom najmanje jednog dana, do zacjeljivanja.
Veliki kirurški zahvat	80 – 100 (prije i poslije operacije)	Ponoviti infuziju svakih 8 – 24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, zatim terapija još najmanje 7 dana kako bi se aktivnost faktora VIII održala na razini od 30% do 60% (IU/dl).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja u bolesnika s teškom hemofilijom A uobičajene doze za adolescente (≥ 12 godina starosti) i odrasle bolesnike su 20 do 40 IU lijeka Kovaltry po kilogramu tjelesne težine dva do tri puta tjedno.

U nekim slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, mogu biti potrebni kraći vremenski razmaci između doza ili veće doze.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti provedeno je u djece u dobi 0 - 12 godina (vidjeti dio 5.1). Preporučene doze za profilaksu su 20-50 IU/kg dva puta tjedno, tri puta tjedno ili svaki drugi dan prema potrebama bolesnika. Za pedijatrijske bolesnike starije od 12 godina preporučene doze su iste kao za odrasle.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Kovaltry se injicira intravenski tijekom 2 do 5 minuta, ovisno o ukupnom volumenu. Brzina primjene određuje se prema razini podnošljivosti bolesnika (maksimalna je brzina infuzije 2 ml/min).

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6 i uputu o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Poznate alergijske reakcije na proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Na lijek Kovaltry moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa.

Ako se jave simptomi preosjetljivosti, bolesnike se treba savjetovati da odmah prekinu primjenu ovog lijeka i obrate se svom liječniku.

Bolesnike se mora informirati o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju pojave šoka potrebno je provesti standardno medicinsko liječenje šoka.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 50 dana izloženosti te se nastavlja tijekom cijelog života, premda je rizik manje čest.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova (vidjeti dio 4.2).

Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, nadomjesna terapija s FVIII može povisiti rizik od kardiovaskularnih događaja.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mjestu uvođenja katetera.

Preporučuje se da se prilikom svake primjene lijeka Kovaltry zabilježe naziv lijeka i broj serije, kako bi se održala poveznica između bolesnika i serije lijeka.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza vrijede kako za odrasle, tako i za djecu.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije lijekova s ljudskim koagulacijskim faktorom VIII (rDNA) s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja reprodukcije na životinjama s faktorom VIII nisu provedena. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, nema iskustava s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće. Stoga se faktor VIII u trudnoći smije koristiti samo ako za to postoje jasne indikacije.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Kovaltry u majčino mlijeko. Izlučivanje u životinja nije ispitivano. Stoga se faktor VIII tijekom dojenja smije koristiti samo ako za to postoje jasne indikacije.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti s lijekom Kovaltry u životinja i njegov učinak na plodnost u ljudi nije ustanovljen u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Budući da je Kovaltry protein koji nadomješta endogeni faktor VIII, ne očekuju se štetni učinci na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ako bolesnici imaju vrtoglavicu ili druge simptome koji utječu na njihovu sposobnost koncentracije i reagiranja, preporuča se da ne upravljaju vozilima niti ne rade sa strojevima dok se reakcija ne povuče.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Opazene su preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu infuzije, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Može doći do razvoja protutijela na proteine miša ili hrčka s posljedičnim reakcijama preosjetljivosti.

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII (FVIII), uključujući Kovaltry. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje se može manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični popis nuspojava

Sljedeća tablica prikazana je prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (organski sustavi i preporučeni izrazi za nuspojave). Učestalost je procijenjena prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 2: Učestalost nuspojava lijeka u kliničkim ispitivanjima

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Limfadenopatija	manje često
	Razvoj inhibitora faktora VIII	vrlo često (PUPs) * manje često (PTPs) *
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	manje često
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	često
	Omaglica	često
	Disgeuzija	manje često
Srčani poremećaji	Palpitacije	manje često
	Sinusna tahikardija	manje često
Krvožilni poremećaji	Navale crvenila	manje često
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu	često
	Nelagoda u abdomenu	često
	Dispepsija	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Svrbež	često
	Osip***	često
	Urtikarija	često
	Alergijski dermatitis	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija	često
	Reakcije na mjestu injekcije**	često
	Nelagoda u prsištu	manje često

*Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. *previously-treated patients*), PUPs = prethodno neliječeni bolesnici (engl. *previously-untreated patients*)

** uključuje ekstravazaciju na mjestu injekcije, hematoma, bol na mjestu infuzije, svrbež, oticanje

*** osip, eritematozni osip, osip praćen svrbežom, vezikularni osip

Opis odabranih nuspojava

Ukupno 236 (193 PTPs, 43 PUPs/MTPs) bolesnika činilo je objedinjenu sigurnosnu populaciju u 3 ispitivanja faze III u prethodno liječenih bolesnika (PTPs), prethodno neliječenih bolesnika (PUPs) i minimalno liječenih bolesnika (engl. *minimal treated patients*, MTPs); LEOPOLD I, LEOPOLD II i LEOPOLD Kids ispitivanjima. Medijan vremena u kliničkim ispitivanjima za objedinjenu sigurnosnu populaciju bio je 558 dana (raspon od 14 do 2436 dana), s medijanom od 183 dana izloženosti (engl. *exposure days*, ED) (raspon od 1 do 1230 ED-a).

- Najčešće prijavljene nuspojave u objedinjenoj populaciji bile su pireksija, glavobolja i osip.
- Najčešće prijavljene nuspojave u PTPs bolesnika bile su povezane s potencijalnim reakcijama preosjetljivosti, uključujući glavobolju, pireksiju, pruritus, osip i nelagodu u abdomenu.
- Najčešće prijavljena nuspojava u PUPs/MTPs bolesnika bila je razvoj inhibitora faktora VIII.

Imunogenost

Imunogenost lijeka Kovaltry procjenjivala se u PTPs i PUPs/MTPs bolesnika.

Tijekom kliničkih ispitivanja s lijekom Kovaltry u približno 200 pedijatrijskih i odraslih bolesnika s dijagnosticiranom teškom hemofilijom A (FVIII:C<1%) s prethodnom izloženošću koncentratima faktora VIII ≥ 50 dana izloženosti (engl. *exposure days*, ED), zabilježen je jedan slučaj prolaznog niskog titra inhibitora (vršni titar 1,0 BU/ml) u PTPs bolesnika u dobi od 13 godina nakon 549 ED-a. Oporavak vrijednosti faktora VIII bio je normalan (2,7 IU/dl po IU/kg).

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima nisu opažene razlike u nuspojavama vezane uz dob, osim razvoja inhibitora faktora VIII u PUPs/MTPs bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu zabilježeni simptomi predoziranja rekombinantnim ljudskim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici: krvni koagulacijski faktor VIII, ATK oznaka: B02BD02

Mehanizam djelovanja

Kompleks faktora VIII/von Willebrandova faktora (vWF-a) sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i vWF-a) različitih fizioloških funkcija. Kada se infuzijom primijeni u bolesnika s hemofilijom, faktor VIII vezuje se s vWF-om u bolesnikovu krvotoku. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX te pospješuje pretvaranje faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i omogućuje stvaranje ugruška. Hemofilija A spolno je vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene razine faktora VIII:C te uzrokuje obilno krvarenje u zglobovima, mišićima i unutrašnjim organima, bilo spontano ili uzrokovano slučajnom ili kirurškom traumom. Nadomjesnom terapijom povećava se razina faktora VIII u plazmi i tako omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Napomena, anualizirana stopa krvarenja (engl. *annualized bleed rate*, ABR) nije usporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih ispitivanja.

Kovaltry ne sadrži von Willebrandov faktor.

Farmakodinamički učinci

U osoba s hemofilijom aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) je produljeno. Određivanje aPTV-a je uobičajen *in vitro* test određivanja biološke aktivnosti faktora VIII. Liječenje rFVIII-om normalizira aPTV slično kao i primjena faktora VIII dobivenog iz plazme.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kontrola i prevencija krvarenja

Provedena su dva multicentrična otvorena, ukrižena, nekontrolirana, randomizirana ispitivanja u prethodno liječenih odraslih osoba/adolescenata s teškom hemofilijom A (< 1%) i jedno multicentrično, otvoreno nekontrolirano ispitivanje u PTPs bolesnika u dobnoj skupini < 12 godina (Dio A) i PUPs/MTPs bolesnika u dobnoj skupini < 6 godina (Dio B) s teškom hemofilijom A.

Ukupno je u programu kliničkih ispitivanja bilo izloženo 247 ispitanika (204 PTPs i 43 PUPs/MTPs), 153 ispitanika u dobnoj skupini \geq 12 godina i 94 ispitanika u dobnoj skupini < 12 godina. Dvjesto osam (208) ispitanika (174 PTPs, 34 PUPs/MTPs) bilo je liječeno najmanje 360 dana, a 98 od tih ispitanika (78 PTPs, 20 PUPs/MTPs) najmanje 720 dana.

Pedijatrijska populacija < 12 godina

Dio A: Ispitivanje u pedijatrijskoj populaciji uključivalo je 51 prethodno liječenog bolesnika s teškom hemofilijom A, 26 ispitanika u dobnoj skupini 6 – 12 godina te 25 ispitanika u dobnoj skupini < 6 godina s medijanom ukupnog ED-a od 73 (raspon: 37 do 103 ED-a). Ispitanici su primali 2 ili 3 injekcije tjedno ili do svaki drugi dan u dozi od 25 do 50 IU/kg. Primjena za profilaksu i liječenje krvarenja, anualizirana stopa krvarenja i stopa uspješnosti za liječenje krvarenja navedene su u Tablici 3.

Dio B: U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 43 PUPs/MTPs bolesnika s medijanom ukupnog ED-a od 46 (raspon od 1 do 55 ED-a). Medijan doze za liječenje krvarenja u svih PUPs/MTPs bolesnika bio je 40,5 IU/kg te je 78,1% krvarenja bilo uspješno liječeno s \leq 2 infuzije.

Najčešće prijavljena nuspojava u PUPs/MTPs bolesnika bio je razvoj inhibitora faktora VIII (vidjeti dio 4.8). Inhibitori faktora VIII bili su detektirani u 23 od 42 bolesnika s medijanom od 9 (raspon 4 – 42) ED-a u vrijeme prvog pozitivnog rezultata testa na inhibitore. Od toga, 6 bolesnika je imalo nizak titar inhibitora (\leq 5,0 BU), a 17 bolesnika visok titar inhibitora.

Nastavak ispitivanja: Od 94 liječena ispitanika, 82 ih je bilo uključeno u nastavak LEOPOLD Kids ispitivanja: 79 bolesnika primalo je liječenje lijekom Kovaltry te je 67 bolesnika primalo Kovaltry kao profilaksu. Medijan vremena u nastavku ispitivanja bio je 3,1 godina (raspon od 0,3 do 6,4 godine), medijan vremena u čitavom ispitivanju (glavno ispitivanje plus nastavak ispitivanja) bio je 3,8 godina (raspon od 0,8 to 6,7 godina).

Tijekom nastavka ispitivanja, 67 od 82 ispitanika primalo je lijek Kovaltry kao profilaksu. U tih 67 ispitanika ukupno je 472 krvarenja liječeno lijekom Kovaltry, zahtijevajući 1-2 infuzije za većinu krvarenja (83,5%), a odgovor na liječenje bio je dobar ili odličan u većini slučajeva (87,9%).

Indukcija imunološke tolerancije (engl. Immune Tolerance Induction, ITI)

Podaci o indukciji imunološke tolerancije prikupljeni su u bolesnika s hemofilijom A. 11 ispitanika s visokim titrom inhibitora primilo je ITI u različitim režimima liječenja, od tri puta na tjedan do dva puta na dan. 5 ispitanika završilo je ITI s negativnim rezultatom testa na inhibitore na kraju ispitivanja, a 1 ispitanik imao je nizak titar (1,2 BU/ml) u vrijeme prekida liječenja.

Tablica 3: Utrošak i ukupne stope uspjeha (bolesnici liječeni samo profilaktički)

	Mlada djeca (0 <6 godina)	Starija djeca (6 <12 godina)	Adolescenti i odrasli 12-65 godina			Ukupno
			Ispitivanje 1	Ispitivanje 2 doziranje 2 x tjedno	Ispitivanje 2 doziranje 3 x tjedno	
Ispitanici	25	26	62	28	31	172
Doza/ profilaktička injekcija, IU/kg TT medijan (min; maks)	36 IU/kg (21; 58 IU/kg)	32 IU/kg (22; 50 IU/kg)	31 IU/kg (21-43 IU/k g)	30 IU/kg (21-34 IU/k g)	37 IU/kg (30-42 IU/k g)	32 IU/kg (21-58 IU/ kg)
ABR – sva krvarenja (medijan, 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)
Doza/injekcija za liječenje krvarenja medijan (min; maks)	39 IU/kg (21;72 IU /kg)	32 IU/kg (22; 50 IU/kg)	29 IU/kg (13; 54 IU/kg)	28 IU/kg (19; 39 IU/kg)	31 IU/kg (21; 49 IU/kg)	31 IU/kg (13; 72 IU/kg)
Stopa uspjeha*	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR = anualizirana stopa krvarenja

Q1 prva kvartila; Q3 treća kvartila

TT: tjelesna težina

* Stopa uspjeha definirana kao % uspješno izliječenih krvarenja s \leq 2 infuzije

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički (PK) profil lijeka Kovaltry procijenjen je u prethodno liječenih bolesnika s teškom hemofilijom A nakon primjene 50 IU/kg u 21 ispitanika \geq 18 godina, 5 ispitanika \geq 12 godina i $<$ 18 godina te 19 ispitanika $<$ 12 godina.

Populacijski PK model razvijen je na temelju svih dostupnih mjerenja FVIII (iz učestalog uzorkovanja za PK analizu i svih uzoraka u kojih je došlo do prirasta (engl. *recovery samples*)) tijekom 3 klinička ispitivanja što je omogućilo izračun PK parametara za ispitanike u različitim ispitivanjima. Tablica 4 sadrži PK parametre temeljene na populacijskom PK modelu.

Tablica 4: PK parametri (geometrijska srednja vrijednost (% CV)) temeljeno na kromogenom testu*

PK parametar	≥ 18 godina N=109	12-<18 godina N=23	6-<12 godina N=27	0-<6 godina N=24
T _{1/2} (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IU.h/dl)**	1858 (38)	1523 (27)	1242 (35)	970 (25)
CL (dl/h/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V _{ss} (dl/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

* Temeljeno na procjenama populacijske PK

**AUC izračunata za dozu od 50 IU/kg

Ponovljena PK mjerenja nakon 6 do 12 mjeseci profilaktičkog liječenja lijekom Kovaltry nisu ukazivala na nikakve značajne promjene PK obilježja nakon dugotrajnog liječenja.

U internacionalnom ispitivanju u kojem je sudjelovao 41 klinički laboratorij procijenjena je učinkovitost lijeka Kovaltry pri korištenju FVIII:C testova te je uspoređena s lijekom na tržištu koji sadrži rFVIII pune duljine. Dobiveni su dosljedni podaci za oba lijeka. FVIII:C za lijek Kovaltry može se mjeriti u plazmi jednostupanjskim testom koagulacije kao i kromogenim testom primjenom rutinskih metoda u laboratoriju.

Analiza svih zabilježenih prirasta po jedinici doze u prethodno liječenih bolesnika pokazala je da prilikom korištenja lijeka Kovaltry dolazi do medijana porasta od > 2% (> 2 IU/dl) po IU/kg tjelesne težine. Ti su rezultati slični zabilježenim vrijednostima prilikom primjene faktora VIII dobivenog iz ljudske plazme. Nije bilo značajne promjene tijekom razdoblja liječenja od 6 do 12 mjeseci.

Tablica 5: Rezultati prirasta po jedinici doze u fazi III

Ispitanici	N=115
Rezultati kromogenog testa medijan; (Q1; Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Rezultati jednostupanjskog testa medijan; (Q1; Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju sigurnosne farmakologije, *in vitro* genotoksičnosti i kratkotrajnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza dulja od 5 dana, ispitivanja reproduktivne toksičnosti i ispitivanja kancerogenosti nisu provedena. Takva se ispitivanja ne smatraju značajnima zbog stvaranja protutijela na heterologne ljudske proteine u životinja. Također, faktor VIII je intrinzični protein za koji nije poznato da ima bilo kakve reproduktivne ili kancerogene učinke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

saharoza

histidin

glicin (E 640)

natrijev klorid

kalcijev klorid dihidrat (E 509)

polisorbat 80 (E 433)

acetatna kiselina, ledena (za podešavanje pH) (E 260)

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Za rekonstituciju i injiciranje smiju se koristiti samo priloženi infuzijski setovi jer zbog adsorpcije ljudskog rekombinantnog koagulacijskog faktora VIII na unutrašnje površine određene infuzijske opreme liječenje može biti neuspješno.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene nakon rekonstitucije dokazana je za razdoblje od 3 sata pri sobnoj temperaturi.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se nakon rekonstitucije treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika.

Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar ukupnog roka valjanosti od 30 mjeseci i kad se čuva u vanjskom pakiranju, lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C u ograničenom razdoblju od 12 mjeseci. Rok valjanosti lijeka u tom slučaju ističe nakon tog razdoblja od 12 mjeseci ili nakon datuma isteka roka valjanosti navedenog na bočici s lijekom, ovisno o tome koji nastupi ranije. Na vanjskom pakiranju mora se naznačiti novi datum isteka roka valjanosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Jedno pojedinačno pakiranje lijeka Kovaltry sadrži:

- jednu bočicu koja sadrži prašak (bočica od 10 ml od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim čepom od halogenobutilne gume i aluminijskim zatvaračem)
- jednu napunjenu štrcaljku (3 ml ili 5 ml) s 2,5 ml (za 250 IU, 500 IU i 1000 IU) ili 5 ml (za 2000 IU i 3000 IU) otapala (tijelo od prozirnog stakla tipa 1 sa sivim čepom od bromobutilne gume)
- potisnik klipa štrcaljke
- nastavak za bočicu
- jedan pribor za venepunkciju

Veličine pakiranja:

- 1 pojedinačno pakiranje.
- 1 višestruko pakiranje s 30 pojedinačnih pakiranja.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Detaljne upute za pripremu i primjenu lijeka navedene su u uputi o lijeku koja je priložena uz Kovaltry.

Rekonstituirani lijek je bistra i bezbojna otopina.

Kovaltry prašak smije se rekonstituirati samo s otapalom (2,5 ml ili 5 ml vode za injekcije) priloženim u napunjenoj štrcaljki i pomoću nastavka za bočicu. Lijek se za infuziju mora pripremiti u aseptičkim uvjetima. Ako je bilo koji dio sadržan u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti.

Nakon rekonstitucije otopina je bistra. Rekonstituirane lijekove za parenteralnu primjenu prije primjene treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Kovaltry nemojte koristiti ako zamijetite vidljive čestice ili zamućenje.

Otopina se nakon rekonstitucije uvlači nazad u štrcaljku. Kovaltry treba rekonstituirati i primijeniti pomoću pribora (nastavak za bočicu, napunjena štrcaljka, pribor za venepunkciju) priloženog u pakiranju.

Rekonstituirani lijek se prije primjene mora filtrirati kako bi se iz otopine uklonile moguće čestice. Filtriranje se postiže uporabom nastavka za bočicu.

Pribor za venepunkciju priložen uz lijek ne smije se koristiti za uzimanje krvi zato što sadrži ugrađeni filter.

Samo za jednokratnu upotrebu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18.02.2016.

Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU
PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
SAD

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE POJEDINAČNOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 250 IU (100 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoz, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbit 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

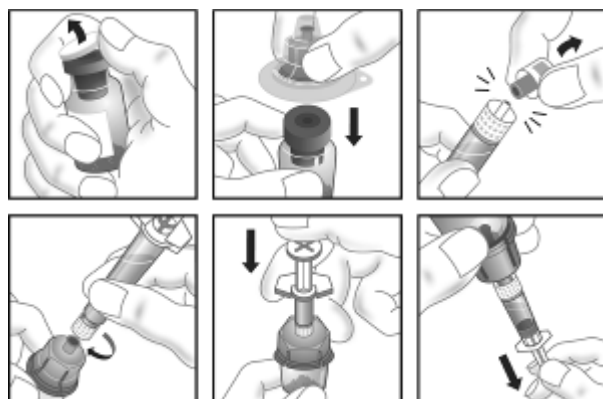
1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za rekonstituciju prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.

Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/002 – 1 x (Kovaltry 250 IU – otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (3 ml))

EU/1/15/1076/012 – 1 x (Kovaltry 250 IU – otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml))

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 250

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VANJSKO PAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA S 30 POJEDINAČNIH PAKIRANJA
(UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 250 IU (100 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoza, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Višestruko pakiranje s 30 pojedinačnih pakiranja, a u svakom je:

1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.
Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/017 - 30 x (Kovaltry 250 IU - otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (3 ml))

EU/1/15/1076/018 - 30 x (Kovaltry 250 IU - otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml))

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 250

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 250 IU (100 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharozu, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbitat 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

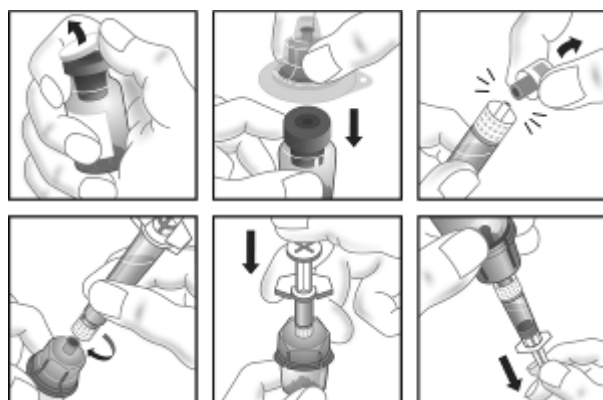
Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za rekonstituciju prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.

Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/017 - 30 x (Kovaltry 250 IU - otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (3 ml))

EU/1/15/1076/018 - 30 x (Kovaltry 250 IU - otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml))

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 250

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S PRAŠKOM ZA OTOPINU ZA INJEKCIJU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kovaltry 250 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

Intravenska primjena.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 IU (oktokoga alfa) (100 IU/ml nakon rekonstitucije).

6. DRUGO

Bayer-Logo

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE POJEDINAČNOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 500 IU (200 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoza, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbit 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

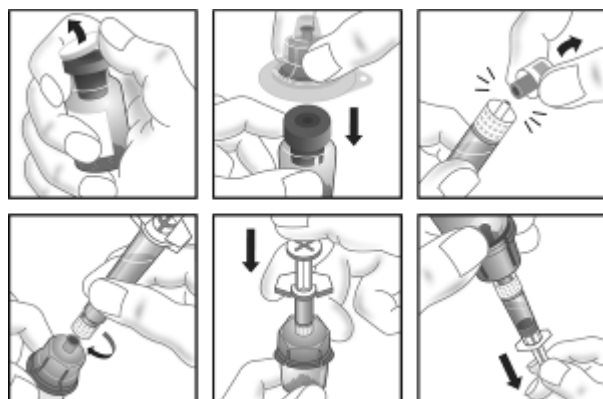
prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za rekonstituciju prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.

Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/004 – 1 x (Kovaltry 500 IU – otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (3 ml))

EU/1/15/1076/014 – 1 x (Kovaltry 500 IU – otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml))

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VANJSKO PAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA S 30 POJEDINAČNIH PAKIRANJA
(UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 500 IU (200 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharozna, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbit 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Višestruko pakiranje s 30 pojedinačnih pakiranja, a u svakom je:

1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.
Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/019 - 30 x (Kovaltry 500 IU - otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (3 ml))

EU/1/15/1076/020 - 30 x (Kovaltry 500 IU - otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml))

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 500 IU (200 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharozu, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbitat 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

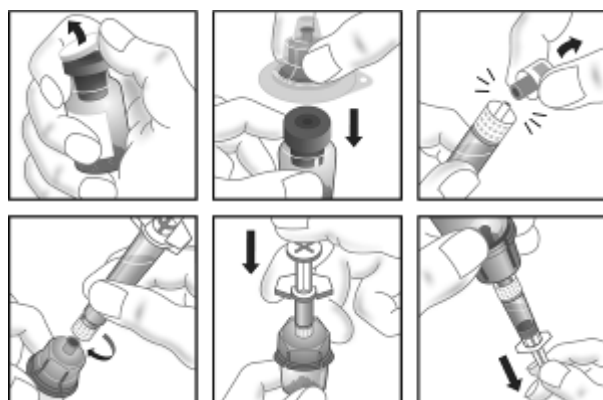
Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za rekonstituciju prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.

Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/019 - 30 x (Kovaltry 500 IU - otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (3 ml))

EU/1/15/1076/020 - 30 x (Kovaltry 500 IU - otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml))

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S PRAŠKOM ZA OTOPINU ZA INJEKCIJU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kovaltry 500 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

Intravenska primjena.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 IU (oktokoga alfa) (200 IU/ml nakon rekonstitucije).

6. DRUGO

Bayer-Logo

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE POJEDINAČNOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 1000 IU (400 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoz, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbit 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

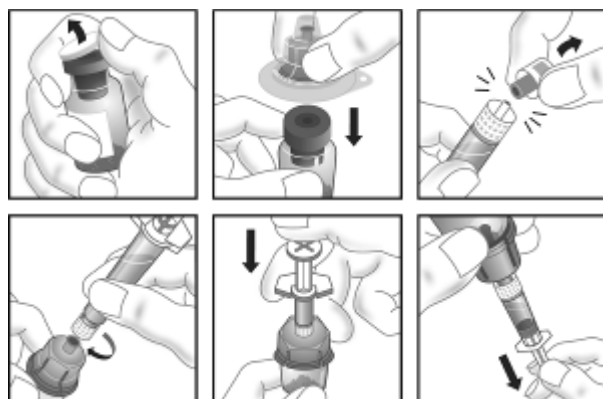
1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za rekonstituciju prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.

Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/006 – 1 x (Kovaltry 1000 IU – otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (3 ml))

EU/1/15/1076/016 – 1 x (Kovaltry 1000 IU – otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml))

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 1000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VANJSKO PAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA S 30 POJEDINAČNIH PAKIRANJA
(UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 1000 IU (400 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoz, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbit 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Višestruko pakiranje s 30 pojedinačnih pakiranja, a u svakom je:

1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.

Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/021 - 30 x (Kovaltry 1000 IU - otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (3 ml)

EU/1/15/1076/022 - 30 x (Kovaltry 1000 IU - otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 1000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 1000 IU (400 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoza, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbitat 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

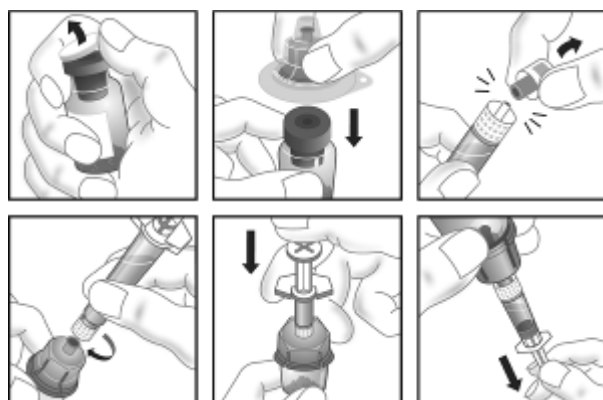
Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za rekonstituciju prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.

Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/021 - 30 x (Kovaltry 1000 IU - otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (3 ml)

EU/1/15/1076/022 - 30 x (Kovaltry 1000 IU - otapalo (2,5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 1000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S PRAŠKOM ZA OTOPINU ZA INJEKCIJU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kovaltry 1000 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

Intravenska primjena.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1000 IU (oktokoga alfa) (400 IU/ml nakon rekonstitucije).

6. DRUGO

Bayer-Logo

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE POJEDINAČNOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 2000 IU (400 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoza, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbit 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

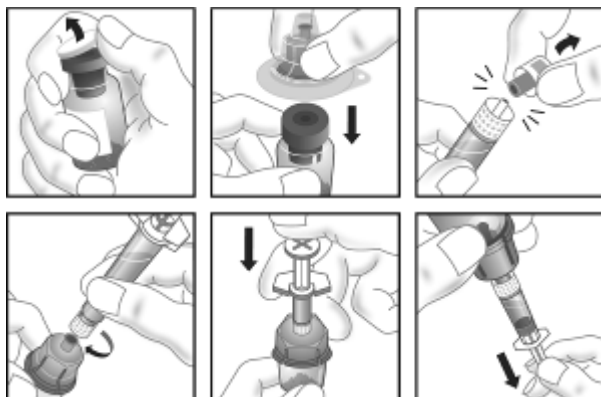
1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za rekonstituciju prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.

Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/008 – 1 x (Kovaltry 2000 IU – otopalo (5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml))

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 2000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VANJSKO PAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA S 30 POJEDINAČNIH PAKIRANJA
(UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 2000 IU (400 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharozna, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbit 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Višestruko pakiranje s 30 pojedinačnih pakiranja, a u svakom je:

1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.
Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/023 - 30 x (Kovaltry 2000 IU - otapalo (5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml))

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 2000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 2000 IU (400 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharozna, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbit 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

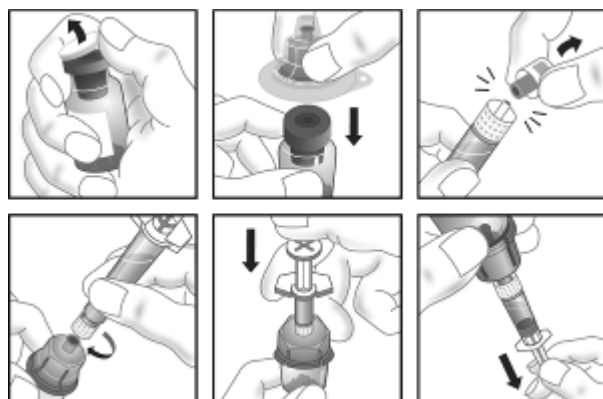
Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za rekonstituciju prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.

Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/023 - 30 x (Kovaltry 2000 IU - otapalo (5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml))

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 2000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S PRAŠKOM ZA OTOPINU ZA INJEKCIJU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kovaltry 2000 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

Intravenska primjena.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2000 IU (oktokoga alfa) (400 IU/ml nakon rekonstitucije).

6. DRUGO

Bayer-Logo

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE POJEDINAČNOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 3000 IU (600 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharozna, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbitat 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

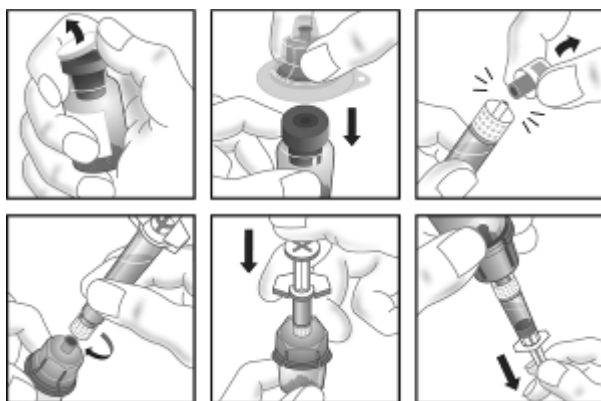
prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za rekonstituciju prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.

Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/010 – 1 x (Kovaltry 3000 IU – otapalo (5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml))

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 3000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VANJSKO PAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA S 30 POJEDINAČNIH PAKIRANJA
(UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 3000 IU (600 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoza, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbit 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Višestruko pakiranje s 30 pojedinačnih pakiranja, a u svakom je:

1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.
Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/024 - 30 x (Kovaltry 3000 IU - otapalo (5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml))

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 3000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Kovaltry 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Kovaltry sadrži 3000 IU (600 IU / 1 ml) oktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharozu, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbitat 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

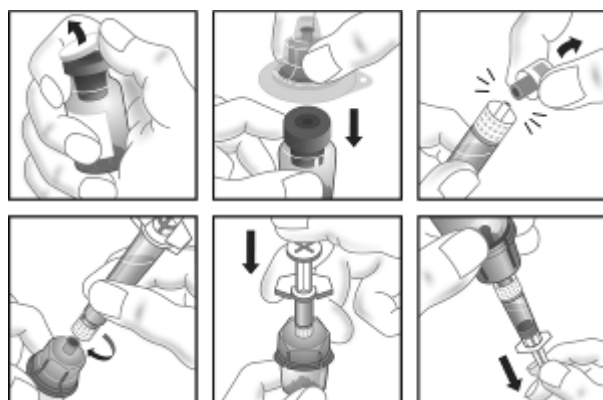
Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

1 bočica s praškom, 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije, 1 nastavak za bočicu i 1 pribor za venepunkciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu. Primjena samo jedne doze.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za rekonstituciju prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti (kraj 12-mjesečnog razdoblja ako se lijek čuva na temperaturi do 25 °C):

Nemojte koristiti nakon tog datuma.

Lijek se može čuvati na temperaturi do 25 °C najviše 12 mjeseci unutar razdoblja roka valjanosti navedenog na naljepnici. Na kutiji naznačite novi datum roka valjanosti.

Lijek se nakon rekonstitucije mora primijeniti u roku od 3 sata. **Nakon rekonstitucije ne odlagati u hladnjak.**

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočicu i napunjenu štrcaljku držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1076/024 - 30 x (Kovaltry 3000 IU - otapalo (5 ml); napunjena štrcaljka (5 ml))

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kovaltry 3000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA S PRAŠKOM ZA OTOPINU ZA INJEKCIJU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kovaltry 3000 IU prašak za otopinu za injekciju

oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

Intravenska primjena.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3000 IU (oktokoga alfa) (600 IU/ml nakon rekonstitucije).

6. DRUGO

Bayer-Logo

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA S VODOM ZA INJEKCIJE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml [za rekonstituciju jačina 250/500/1000 IU]

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA S VODOM ZA INJEKCIJE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml [za rekonstituciju jačina 2000/3000 IU]

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Kovaltry 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Kovaltry 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Kovaltry 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Kovaltry 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Kovaltry 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
oktokog alfa (rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kovaltry i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kovaltry
3. Kako primjenjivati Kovaltry
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kovaltry
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kovaltry i za što se koristi

Kovaltry sadrži djelatnu tvar rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII, također zvan oktokog alfa. Kovaltry se proizvodi rekombinantnom tehnologijom bez dodavanja sastojaka ljudskog ili životinjskog porijekla tijekom procesa proizvodnje.

Faktor VIII je bjelančevina koja se prirodno nalazi u krvi i pomaže u njenom zgrušavanju.

Kovaltry se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja u odraslih, adolescenata i djece bilo koje dobi s hemofilijom A (nasljedni nedostatak faktora VIII).

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kovaltry

Nemojte primjenjivati Kovaltry ako ste

- alergični na oktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- alergični na bjelančevine miša ili hrčka.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako

- imate stezanje u prsnom košu, omaglicu (koja se javlja i nakon ustajanja iz sjedećeg ili ležećeg položaja), koprivnjaču praćenu svrbežom, piskanje pri disanju, mučninu ili nesvjesticu. To mogu biti znakovi rijetke teške iznenadne alergijske reakcije na Kovaltry. U tom slučaju odmah **prestanite ubrizgavati lijek** i zatražite liječničku pomoć.
- imate krvarenje koje se ne zaustavlja uobičajenom dozom lijeka Kovaltry. Stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja te će bolesnici koji primaju Kovaltry biti pod pažljivim praćenjem zbog

mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka Kovaltry, odmah se obratite liječniku.

- ste prethodno razvili inhibitore faktora VIII na drugi lijek. Ako počnete uzimati neki drugi lijek s faktorom VIII, postoji rizik da se inhibitor ponovno pojavi.
- imate potvrđenu bolest srca ili rizik za bolesti srca.
- morate imati postavljen centralni venski kateter za primjenu lijeka Kovaltry. Možete imati povećan rizik od komplikacija povezanih s mjestom postavljanja centralnog venskog katetera uključujući:
 - lokalne infekcije,
 - bakterije u krvi i
 - krvni ugrušak u krvnoj žili.

Djeca i adolescenti

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se na bolesnike bilo koje dobi, odrasle i djecu.

Drugi lijekovi i Kovaltry

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Utjecaj lijeka Kovaltry na mušku ili žensku plodnost nije vjerojatan, budući da se djelatna tvar prirodno nalazi u tijelu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako imate omaglicu ili druge simptome koji utječu na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima dok se reakcija ne povuče.

Kovaltry sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Kovaltry

Liječenje lijekom Kovaltry će započeti liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika s hemofilijom A. Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Doza faktora VIII mjeri se u međunarodnim jedinicama (IU).

Liječenje krvarenja

Za liječenje krvarenja, liječnik će Vam izračunati i prilagoditi dozu i učestalost primjene lijeka ovisno o čimbenicima kao što su:

- Vaša tjelesna težina
- težina hemofilije A
- mjesto i ozbiljnost krvarenja
- prisutnost inhibitora i njihova razina
- potrebna razina faktora VIII.

Prevenција krvarenja

Ako Kovaltry primjenjujete za prevenciju krvarenja, liječnik će Vam izračunati potrebnu dozu. Doze su najčešće u rasponu od 20 do 40 IU oktokoga alfa po kilogramu tjelesne težine koje se injiciraju dva ili tri puta tjedno. No u nekim je slučajevima, posebno u mlađih bolesnika, potreban kraći vremenski razmak između doza ili su potrebne veće doze.

Laboratorijski testovi

Provođenje laboratorijskih testova u odgovarajućim vremenskim razmacima pridonosi tome da se osigura stalna prisutnost odgovarajuće razine faktora VIII. Zgrušavanje krvi mora se pažljivo pratiti osobito u slučaju velikih kirurških zahvata.

Primjena u djece i adolescenata

Kovaltry se može primjenjivati u djece bilo koje dobi. U djece mlađe od 12 godina mogu biti potrebne veće doze ili češća primjena injekcija u odnosu na propisano doziranje za odrasle.

Bolesnici s inhibitorima

Ako Vas je liječnik obavijestio da su se razvili inhibitori faktora VIII, možda će za kontrolu krvarenja biti potrebna veća doza lijeka Kovaltry. Ako se krvarenje ne uspije kontrolirati ni većom dozom, liječnik će Vam možda dati drugi lijek.

Ako biste željeli dodatne informacije obratite se svom liječniku.

Nemojte povećavati dozu lijeka Kovaltry kako biste kontrolirali krvarenje bez provjere s liječnikom.

Trajanje liječenja

Liječenje hemofilije lijekom Kovaltry obično traje tijekom cijelog života.

Kako se daje lijek Kovaltry

Kovaltry se daje injekcijom u venu tijekom 2 do 5 minuta, ovisno o ukupnom volumenu i razini udobnosti te se mora primijeniti u roku od 3 sata nakon pripreme za primjenu.

Kako se lijek Kovaltry priprema za injekciju

Koristite samo pribor (nastavak za bočicu, napunjenu štrcaljku s otapalom i pribor za venepunkciju) koji je priložen u svakom pakiranju ovog lijeka. Ako se ti dijelovi ne mogu uporabiti, obratite se svom liječniku. Ako je bilo koji dio sadržan u pakiranju otvoren ili oštećen, nemojte ga uporabiti.

Pripremljeni se lijek prije injekcije mora **filtrirati pomoću nastavka za bočicu** kako bi se iz otopine uklonile moguće čestice.

Nemojte uporabiti priloženi pribor za venepunkciju za uzimanje krvi, zato što sadrži ugrađeni filter.

Ovaj lijek se **ne smije** miješati s drugim infuzijskim otopinama. Nemojte primjenjivati otopine koje sadrže vidljive čestice ili su zamucene. Pridržavajte se uputa za uporabu koje Vam je dao liječnik i koje su navedene **na kraju ove upute o lijeku**.

Ako primijenite više lijeka Kovaltry nego što ste trebali

Ako se to dogodi, obratite se svom liječniku. Nisu zabilježeni simptomi predoziranja.

Ako ste zaboravili primijeniti Kovaltry

- Ubrizgajte odmah sljedeću dozu te nastavite uzimati lijek u redovitim vremenskim razmacima koje Vam je odredio liječnik.
- Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Kovaltry

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez provjere s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave su **alergijske reakcije** koje mogu biti teške. **Ako nastupi takva reakcija, odmah prekinite ubrizgavanje lijeka Kovaltry i što prije se javite liječniku.** Sljedeći simptomi **mogu biti** rano upozorenje za ove reakcije:

- stezanje u prsnoj koži/opće loše osjećanje
- omaglica
- imate osjećaj da ćete se onesvijestiti prilikom ustajanja što upućuje na sniženje krvnog tlaka
- mučnina

Za djecu koja prethodno nisu liječena lijekovima s faktorom VIII, **inhibitori** se (pogledajte dio 2) mogu stvarati vrlo često (više od 1 na 10 bolesnika). Za bolesnike koji su primali raniju terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja), inhibitorna antitijela (pogledajte dio 2) mogu se stvarati manje često (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju, **Vaš lijek Vas može prestati liječiti kako treba i može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.**

Druge moguće nuspojave:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 korisnika):

- bol ili nelagoda u trbuhu
- probavne tegobe
- vrućica
- lokalne reakcije na mjestu injiciranja lijeka (npr. krvarenje pod kožom, jak svrbež, oticanje, osjećaj peckanja, privremeno crvenilo)
- glavobolja
- poteškoće sa spavanjem
- koprivnjača
- osip/osip praćen svrbežom

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 korisnika):

- povećanje limfnih čvorova (oticanje ispod kože vrata, pazuha ili prepona)
- palpitacije (osjećaj da Vam srce lupa jako, ubrzano ili nepravilno)
- ubrzani otkucaji srca
- disgeuzija (poremećaj osjeta okusa)
- navale crvenila (crvenilo lica)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kovaltry

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnicama i kutijama. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Lijek čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj se lijek može držati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) najviše 12 mjeseci ako ga držite u vanjskoj kutiji. Ako ga čuvate ovaj lijek na sobnoj temperaturi, rok valjanosti mu istječe nakon 12 mjeseci ili nakon datuma isteka roka valjanosti, ako on istječe ranije.

Novi datum isteka roka valjanosti mora se zabilježiti na vanjskoj kutiji kad se lijek izvadi iz hladnjaka.

Otopinu nakon pripreme za primjenu **nemojte** odlagati u hladnjak. Pripremljena otopina mora se primijeniti u roku od 3 sata.

Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu primjenu. Neiskorištena se otopina mora baciti.

Ovaj lijek se **ne smije** upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice u otopini ili ako je otopina замуćena.

Nikada **nemojte** nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kovaltry sadrži

Djelatna tvar je oktokog alfa (ljudski koagulacijski faktor VIII) . Svaka bočica lijeka Kovaltry sadrži nominalno 250, 500, 1000, 2000 ili 3000 IU oktokoga alfa.

Pomoćne tvari su saharoza, histidin, glicin (E 640), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E 509), polisorbit 80 (E 433), ledena acetatna kiselina (E 260) i voda za injekcije.

Kako Kovaltry izgleda i sadržaj pakiranja

Kovaltry se sastoji od praška i otapala za otopinu za injekciju. Prašak je suh i bijel do žućkast. Otapalo je bistra tekućina. Nakon pripreme za primjenu, dobivena otopina je bistra.

Svako pojedinačno pakiranje lijeka Kovaltry sadrži

- staklenu bočicu s praškom
- napunjenu štrcaljku s otapalom
- zasebni potisnik klipa
- nastavak za bočicu
- pribor za venepunkciju (za injekciju u venu)

Kovaltry je dostupan u veličinama pakiranja:

- 1 pojedinačno pakiranje
- 1 višestruko pakiranje s 30 pojedinačnih pakiranja.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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


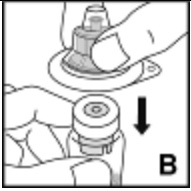
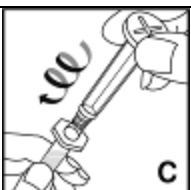

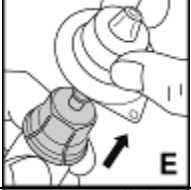
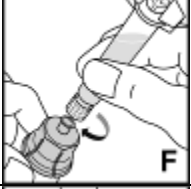
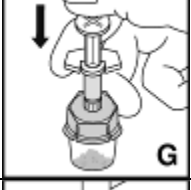
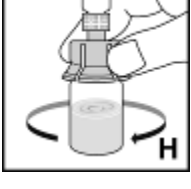
Tel: +44-(0)118 206 3000


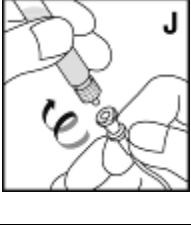
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Detaljne upute za pripremu za primjenu i primjenu lijeka Kovaltry uz pomoć bočice s nastavkom za bočicu:

Bit će Vam potrebne komprese natopljene alkoholom, jastučići gaze i flasteri. Ovi proizvodi nisu dio pakiranja lijeka Kovaltry.

1.	Temeljito operite ruke sapunom i toplom vodom.	
2.	Neotvorenu bočicu, a također i štrcaljku držite u rukama kako biste ih ugrijali do ugodne temperature (ne više od 37 °C).	
3.	Uklonite zaštitni zatvarač s bočice (A). Obrišite gumeni čep jastučićem natopljenim alkoholom i pustite ga da se osuši prije primjene.	
4.	Postavite bočicu s praškom na čvrstu podlogu koja nije skliska. Odlijepite papirnati pokrov s plastičnog pakiranja nastavka za bočicu. Nemojte vaditi nastavak iz plastičnog pakiranja. Držeći pakiranje nastavka, namjestite ga iznad bočice s praškom i čvrsto pritisnite prema dolje (B). Nastavak će nasjesti preko zatvarača bočice. Zasad još nemojte ukloniti plastično pakiranje s nastavka.	
5.	Štrcaljku napunjenu otapalom držite uspravno. Uхватite potisnik klipa kao na slici i pričvrstite potisnik čvrstim uvrtnjem u čep s navojem u smjeru kazaljke na satu (C).	
6.	Držeći štrcaljku za tijelo, otkinute zatvarač štrcaljke s vrha (D). Ne dodirujte vrh štrcaljke rukom ili bilo kakvom drugom površinom. Štrcaljku odložite sa strane za kasniju uporabu.	
7.	Sada skinite plastično pakiranje s nastavka za bočicu i bacite ga (E).	
8.	Pričvrstite napunjenu štrcaljku na nastavak za bočicu s navojem okrećući ju u smjeru kazaljke na satu (F).	
9.	Ubrizgajte otapalo potiskujući polagano potisnik klipa prema dolje (G).	
10.	Nježno vrtite bočicu dok se sav prašak ne otopi (H). Ne tresite bočicu. Uvjerite da se prašak u potpunosti otopio. Prije primjene otopine provjerite da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju. Nemojte koristiti otopine koje sadrže vidljive čestice ili koje su zamućene.	

<p>11. Držite bočicu za kraj iznad nastavka za bočicu i štrcaljke (I). Napunite štrcaljku polaganim i ravnomjernim povlačenjem klipa. Provjerite je li sav sadržaj bočice uvučen u štrcaljku. Držite štrcaljku uspravno te potiskujte klip dok iz štrcaljke ne izađe sav zrak.</p>	
<p>12. Postavite povesku na ruku.</p>	
<p>13. Odredite mjesto ubrizgavanja i očistite kožu jastučićem natopljenim alkoholom.</p>	
<p>14. Ubodite venu te pričvrstite pribor za venepunkciju flasterom.</p>	
<p>15. Držeći nastavak za bočicu na mjestu, odvojite štrcaljku od nastavka za bočicu (nastavak treba ostati pričvršćen za bočicu). Pričvrstite štrcaljku na pribor za venepunkciju (J). Provjerite da u štrcaljku ne ulazi krv.</p>	
<p>16. Uklonite povesku.</p>	
<p>17. Ubrizgavajte otopinu u venu kroz 2 do 5 minuta, pazeći cijelo vrijeme na položaj igle. Brzinu injekcije trebate odrediti na temelju ugodnosti, ali ne bi trebala biti veća od 2 ml po minuti.</p>	
<p>18. Ako je potrebna druga doza, upotrijebite novu štrcaljku i prašak koji ćete pripremiti kako je opisano u prethodnom tekstu.</p>	
<p>19. Ako nije potrebna druga doza, uklonite pribor za venepunkciju i štrcaljku. Na ispruženoj ruci čvrsto držite jastučić na mjestu ubrizgavanja tijekom otprilike 2 minute. Na kraju lagano pritisnite mjesto ubrizgavanja zavojem te flaster, ako je potrebno.</p>	
<p>20. Preporučuje se da svaki put kad primjenjujete Kovaltry zapišete naziv i broj serije lijeka.</p>	
<p>21. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika ili liječnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.</p>	