|  |
| --- |
| Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Kovaltry, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/003825/II/0038).  Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Kovaltry](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kovaltry) |

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kovaltry 250 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

Kovaltry 500 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

Kovaltry 1000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

Kovaltry 2000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

Kovaltry 3000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Kovaltry 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Kovaltry conţine factor VIII uman de coagulare recombinant (INN: octocog alfa) aproximativ 250 UI (100 UI / 1 mL) după reconstituire.

Kovaltry 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Kovaltry conţine factor VIII uman de coagulare recombinant (INN: octocog alfa) aproximativ 500 UI (200 UI / 1 mL) după reconstituire.

Kovaltry 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Kovaltry conţine factor VIII uman de coagulare recombinant (INN: octocog alfa) aproximativ 1000 UI (400 UI / 1 mL) după reconstituire.

Kovaltry 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Kovaltry conţine factor VIII uman de coagulare recombinant (INN: octocog alfa) aproximativ 2000 UI (400 UI / 1 mL) după reconstituire.

Kovaltry 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Kovaltry conţine factor VIII uman de coagulare recombinant (INN: octocog alfa) aproximativ 3000 UI (600 UI / 1 mL) după reconstituire.

Potenţa (UI) este determinată utilizând testul cromogenic din Farmacopeea Europeană. Activitatea specifică a Kovaltry este egală cu aproximativ 4000 UI/mg proteină.

Octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant cu lungime completă (ADNr)) este o proteină purificată care conține 2332 aminoacizi. Este produs prin tehnologia ADN recombinant din celule renale de pui de hamster (BHK), conținând gena factorului VIII uman. Kovaltry este preparat fără adăugarea de proteine derivate de la om sau de la animale în timpul procesului culturii de celule, purificării sau al formulării finale.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

Pulbere: solidă, de culoare albă spre uşor gălbuie.

Solvent: apă pentru preparate injectabile, o soluţie limpede

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Tratamentul şi profilaxia hemoragiilor în cazul pacienţilor cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). Kovaltry poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul pacienţilor cu hemofilie.

Monitorizarea tratamentului

Se recomandă determinarea corespunzătoare a valorilor factorului VIII pe durata tratamentului, pentru a ghida doza care trebuie administrată și frecvența perfuzărilor repetate. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate varia, pacienții putând atinge niveluri diferite de recuperare și timpi de înjumătățire plasmatică diferiți. Doza stabilită în funcție de greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții supraponderali sau subponderali.

Cu precădere în cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea cu precizie a tratamentului de substituție, prin intermediul testelor de coagulare (activitatea plasmatică a factorului VIII).

Doze

Doza și durata tratamentului de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și mărimea hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unităţi de factor VIII administrat este exprimat în Unităţi Internaţionale (UI), în conformitate cu standardul actual al OMS pentru medicamentele pe bază de factor VIII. Activitatea factorului VIII plasmatic se exprimă fie în procente (raportată la plasma umană normală), fie în Unităţi Internaţionale (raportată la un Standard Internaţional pentru factorul VIII plasmatic).

O Unitate Internaţională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentă cu acea cantitate de factor VIII care se găseşte într-un ml de plasmă umană normală.

*Tratament la nevoie*

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe descoperirea empirică a faptului că 1 Unitate Internaţională (UI) de factor VIII pe kg de masă corporală creşte activitatea factorului VIII plasmatic cu 1,5% până la 2,5% din activitatea normală.

Doza necesară se determină pe baza următoarei formule:

Unități necesare = greutatea (kg) x creşterea dorită a factorului VIII (% sau UI/dL) x valoarea reciprocă a recuperării observate (de exemplu 0,5 pentru o recuperare de 2,0%)

Doza administrată și frecvența administrării trebuie să fie întotdeauna adaptate în funcție de eficacitatea clinică necesară fiecărui caz individual.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub valoarea precizată (în % din normal) în perioada corespunzătoare. Tabelul următor poate fi utilizat ca ghid pentru stabilirea dozelor în episoadele hemoragice și în intervențiile chirurgicale:

**Tabelul 1: Ghid de stabilire a dozelor în episoadele hemoragice și intervențiile chirurgicale**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Gradul hemoragiei/**  **Tipul procedurii chirurgicale** | **Valoarea necesară a factorului VIII (%) (UI/dL)** | **Frecvenţa dozelor (ore)/**  **Durata tratamentului (zile)** |
| Hemoragie  Hemartroză incipientă, hemoragie musculară sau hemoragie bucală | 20 ‑ 40 | Se repetă la fiecare 12 - 24 de ore.  Cel puţin 1 zi, până la rezoluţia episodului hemoragic indicat prin ameliorarea durerii sau până la producerea vindecării. |
| Hemartroză şi hemoragie musculară extinsă sau hematom | 30 ‑ 60 | Se repetă perfuzia la fiecare 12 ‑ 24 de ore timp de cel puţin 3 ‑ 4 zile, până la rezoluţia durerii şi a invalidităţii acute. |
| Hemoragii potenţial letale | 60 ‑ 100 | Se repetă perfuzia la fiecare 8 - 24 de ore, până la eliminarea pericolului. |
| Proceduri chirurgicale Proceduri chirurgicale minore  inclusiv extracţia dentară | 30 ‑ 60 | La fiecare 24 de ore, timp de cel puţin 1 zi, până la vindecare. |
| Proceduri chirurgicale majore | 80 ‑ 100  (preoperator şi postoperator) | Se repetă perfuzia la fiecare 8 ‑ 24 de ore, până la vindecarea satisfăcătoare a leziunii, apoi tratament timp de cel puţin încă 7 zile, pentru menţinerea activităţii factorului VIII între 30% şi 60% (UI/dL). |

*Profilaxie*

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienţii cu hemofilie A severă, se vor administra doze uzuale pentru pacienți adolescenți (vârsta ≥ 12 ani) și adulți de 20 până la 40 UI de Kovaltry pe kg de 2 până la 3 ori pe săptămână.

În unele cazuri, în special la pacienţii mai tineri, pot fi necesare intervale de dozaj mai scurte sau doze mai mari.

*Copii şi adolescenţi*

S-a efectuat un studiu clinic privind siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta cuprinsă în intervalul 0 ‑ 12 ani (vezi pct. 5.1).

Dozele profilactice recomandate sunt de 20‑50 UI/kg administrate de 2 (două) ori pe săptămână, de 3 (trei) ori pe săptămână sau o dată la 2 zile, în funcție de nevoile individuale. Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta peste 12 ani, recomandările privind dozele sunt aceleași ca pentru adulți.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Kovaltry trebuie injectat intravenos pe o durată de 2 până la 5 minute, în funcție de volumul total. Ritmul de administrare va fi determinat de nivelul de confort al pacientului (ritmul maxim de injectare: 2 ml/min).

Pentru instrucţiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 şi prospectul pentru pacient.

**4.3 Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
* Hipersensibilitate cunoscută la proteine de hamster.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate

Sunt posibile reacţii de hipersensibilitate de tip alergic cu Kovaltry.

Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului.

Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ urticarie, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În cazul şocului anafilactic, trebuie aplicat tratamentul medical standard pentru şoc.

Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanţi (inhibitori) faţă de factorul VIII este o complicaţie cunoscută în tratamentul pacienţilor cu hemofilie A. Aceşti inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcţionate împotriva acţiunii procoagulante a factorului VIII, şi sunt măsuraţi în unităţi Bethesda (UB) / ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecţiunii, precum şi cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 50 de zile de expunere, dar continuă pe toată durata vieții, deși riscul este mai puțin frecvent.

Relevanţa clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut prezintă un risc mai scăzut de apariţie a unui răspuns clinic insuficient, în comparaţie cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienţii trataţi cu medicamente care conţin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizaţi cu atenţie, prin examinare clinică şi teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori (vezi pct. 4.2).

Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor faţă de factor VIII. Este posibil ca la pacienţii cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opţiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienţi trebuie efectuat de către medici cu experienţă în abordarea terapeutică a pacienţilor cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenţi.

Evenimente cardiovasculare

La pacienții cu factori de risc cardiovascular existenți, terapia de substituție cu factor VIII poate crește riscul cardiovascular.

Complicaţii legate de cateter

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul complicaţiilor legate de DAVC, incluzând infecţiile locale, bacteriemia şi tromboza la locul cateterului.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează Kovaltry unui pacient să se înregistreze numele și numărul de lot al medicamentului pentru a menține o legătură între pacient și numărul de lot al medicamentului.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate sunt valabile atât la adulți, cât și la copii.

Conținutul în sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Nu s-au raportat interacţiuni ale produselor pe bază de factor VIII uman de coagulare (ADNr) cu alte medicamente.

**4.6 Fertilitate, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII la animale, privind funcția de reproducere. Datorită incidenţei rare a hemofiliei A la femei, nu sunt disponibile date privind utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii.

Din acest motiv, factorul VIII va fi utilizat în timpul sarcinii numai dacă este strict necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Kovaltry se excretă în laptele uman. Excretarea la animale nu a fost studiată. Prin urmare, factorul VIII trebuie utilizat în timpul alăptării numai dacă este strict necesar.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii cu Kovaltry, privind fertilitatea la animale, iar efectul acestuia asupra fertilității la om nu a fost stabilit în cadrul unor studii clinice controlate. Deoarece Kovaltry este o proteină de substituție a factorului VIII endogen, nu se preconizează existența unor efecte adverse asupra fertilității.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Dacă pacienţii manifestă ameţeală sau alte simptome care le afectează capacitatea de concentrare şi reacţie, se recomandă să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje până la remiterea reacţiei.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranță

Reacții de hipersensibilitate sau reacţii alergice (care pot include angioedem, senzații de arsură și înțepătură la locul de injectare a perfuziei, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, hipotensiune arterială, letargie, greaţă, neliniște, tahicardie, constricție toracică, furnicături, vărsături, respitaţie şuierătoare) au fost observate şi în unele cazuri pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Se pot dezvolta anticorpi la proteinele de șoarece și de hamster, cu apariția reacțiilor de hipersensibilitate asociate.

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanţi (inhibitori) poate apărea la pacienţii cu hemofilie A trataţi cu factor VIII (FVIII), inclusiv cu Kovaltry. Apariţia acestor inhibitori, ca atare, se poate manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe (ASO şi termeni preferaţi). Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100), rare (≥1/10000 și <1/1000), foarte rare (<1/10,000).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 2: Frecvența reacțiilor adverse la medicament în studiile clinice**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe** | **Reacții adverse** | **Frecvența** |
| **Tulburări hematologice şi limfatice** | Limfadenopatie | mai puțin frecvente |
| Inhibitor al factorului VIII | foarte frecvente (PNA)\*  mai puţin frecvente  (PTA)\* |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | Hipersensibilitate | mai puțin frecvente |
| **Tulburări psihice** | Insomnie | frecvente |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | Cefalee | frecvente |
| Amețeală | frecvente |
| Disgeuzie | mai puțin frecvente |
| **Tulburări cardiace** | Palpitații | mai puțin frecvente |
| Tahicardie sinusală | mai puțin frecvente |
| **Tulburări vasculare** | Hiperemie facială tranzitorie | mai puțin frecvente |
| **Tulburări gastrointestinale** | Durere abdominală | frecvente |
| Disconfort abdominal | frecvente |
| Dispepsie | frecvente |
| **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat** | Prurit | frecvente |
| Erupție cutanată\*\*\* | frecvente |
| Urticarie | frecvente |
| Dermatită alergică | mai puțin frecvente |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | Febră | frecvente |
| Reacții la nivelul locului de injectare\*\* | frecvente |
| Disconfort toracic | mai puțin frecvente |

\* Frecvenţa se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conţin FVIII, care au inclus pacienţi cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior

\*\* include extravazare, hematom, durere la nivelul locului de injectare, prurit, umflare

\*\*\*erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată pruriginoasă, erupție cutanată veziculară

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Un număr total de 236 (193 PTA, 43 PNA/PTM) pacienți a constituit populația cumulată de siguranță din cele trei studii de fază III la pacienții tratați anterior (PTA), pacienții netratați anterior (PNA) și pacienții tratați minim (PTM); studiile LEOPOLD I, LEOPOLD II, LEOPOLD Kids. Timpul median în studiul clinic pentru populația cumulată de siguranță a fost de 558 zile (interval de la 14 la 2436 zile) cu o medie de 183 zile de expunere (ZE) (interval de la 1 la 1230 ZE).

* Cel mai frecvent raportate reacții adverse la pacienții din populația cumulată au fost pirexie, dureri de cap și erupții cutanate tranzitorii.
* Cel mai frecvent raportate reacții adverse la PTA au fost legate de potențiale reacții de hipersensibilitate incluzând dureri de cap, pirexie, erupții cutanate tranzitorii și disconfort abdominal.
* Cel mai frecvent raportată reacție adversă la PNA/PTM a fost inhibitorul factorului FVIII.

*Imunogenicitate*

Imunogenicitatea Kovaltry a fost evaluată la PTA si PNA/PTM.

În timpul studiilor clinice cu Kovaltry la aproximativ 200 de pacienți copii, adolescenți și adulți diagnosticați cu hemofilie A severă (FVIII:C < 1%) cu expunere anterioară la concentrate de factor VIII ≥ 50 zile de expunere (ZE), a apărut un caz tranzitoriu de titru scăzut de inhibitor (titru maxim 1,0 UB/ml) la un pacient în vârstă de 13 ani după 549 ZE. Recuperarea factorului VIII a fost normală (2,7 UI/dl per UI/kg).

*Copii și adolescenți*

În studiile clinice nu s-au observat diferențe specifice vârstei în cea ce privește reacțiile adverse, cu excepția inhibitorului de factor VIII la PNA/PTM.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat simptome de supradozaj pentru factorul VIII uman de coagulare recombinant.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factor de coagulare VIII, codul ATC: B02BD02

Mecanism de acţiune

Complexul factor VIII/factor von Willebrand (vWF) constă din două molecule (factor VIII şi vWF) cu funcţii fiziologice diferite. Perfuzat la un pacient hemofilic, factorul VIII se leagă de factorul vWF din circulaţia sanguină a pacientului. Factorul VIII activat acţionează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat catalizează conversia protrombinei în trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină şi se poate forma un cheag. Hemofilia A este o afecţiune ereditară a coagulării sanguine cu transmitere pe cromozomii sexuali, datorată nivelurilor scăzute de factor VIII:C şi care determină hemoragii profuze la nivelul articulaţiilor, muşchilor şi organelor interne, fie spontane, fie ca rezultat al unui traumatism produs accidental sau prin intervenţie chirurgicală. În urma tratamentului de substituţie, valorile plasmatice ale factorului VIII cresc, ducând la o corectare temporară a deficitului de factor VIII, precum şi la o corectare a tendinţei de apariţie a episoadelor hemoragice.

De remarcat, rata de sângerare anuală (ABR) nu este comparabilă între concentrațiile de factori diferiți și între diferite studii clinice.

Kovaltry nu conține factor von Willebrand.

Efecte farmacodinamice

Timpul parţial de tromboplastină activată (aPTT) este prelungit la persoanele cu hemofilie. Determinarea aPTT reprezintă o metodă convenţională de testare *in vitro* a activităţii biologice a factorului VIII. Tratamentul cu FVIIIr normalizează aPTT în mod similar cu cel obţinut după tratamentul cu factorul VIII derivat din plasmă.

Eficacitate şi siguranţă clinică

*Controlul și prevenirea sângerărilor*

Au fost efectuate două studii clinice multicentrice, în regim deschis, încrucișate, necontrolate, randomizate, la adulți/adolescenți cu hemofilie A severă (< 1%) și un studiu clinic multicentric, în regim deschis, necontrolat, la PTA cu vârsta < 12 ani (Parte A) și la PNA/PTM cu vârsta < 6 ani (Parte B) cu hemofilie A severă.

Un total de 247 subiecți (204 PTA și 43 PNA/PTM) au fost expuși în programul de studii clinice, dintre care 153 subiecți cu vârsta ≥ 12 ani și 94 subiecți cu vârsta < 12 ani. 208 subiecți (174 PTA, 34 PNA/PTM) au fost tratați timp de cel puțin 360 zile, iar 98 dintre acești subiecți (78 PTA, 20 PNA/PTM) au fost tratați timp de cel puțin 720 zile.

*Copii și adolescenți <12 ani*

Parte A: În studiul clinic efectuat la copii şi adolescenţi au fost înrolați 51 PTPs cu hemofilie A severă, 26 de subiecți în grupul de vârstă 6-12 ani și 25 de subiecți în grupul de vârstă <6 ani acumulând un număr mediu de 73 de zile de expunere (ZE) (între: 37 și 103 ZE). Subiecții au fost tratați cu 2 sau 3 injectări pe săptămână sau până la fiecare zi la doze de 25 până la 50 UI/kg. Consumul pentru profilaxie și tratamentul sângerărilor, ratele anualizate și rata de succes pentru tratamentul sângerărilor sunt prezentate în Tabelul 3.

Parte B: Un total de 43 PNA/PTM au fost înrolați și au acumulat un timp median de 46 ZE (interval de la 1 la 55 ZE). Doza mediană pentru tratamentul sângerărilor la toți PNA/PTM a fost de 40,5 UI/kg și 78,1% dintre sângerări au fost tratate cu success cu ≤ 2 perfuzii.

Reacția adversă cel mai frecvent raportată la PNA/PTM a fost inhibitorul factorului VIII (vezi pct. 4.8).InhibitoriiFVIII au fost detectați la 23 din 42 pacienți, cu o medie (interval) de 9 (4 – 42) ZE de la momentul primului test pozitiv de inhibitor. Dintre aceștia, 6 pacienți au avut inhibitori cu titru scăzut (≤ 5.0 UB) și 17 pacienți au avut inhibitori cu titru crescut.

Extensie: Din cei 94 de subiecți tratați, 82 de subiecți au intrat în extensia studiului Leopold Kids, 79 de pacienți au primit tratament cu Kovaltry și 67 de pacienți au primit Kovaltry ca tratament profilactic. Timpul median în studiul de extensie a fost de 3,1 ani (interval de la 0,3 la 6,4 ani), timpul median în întreg studiul (studiul de bază plus extensia studiului) a fost de 3,8 ani (interval de la 0,8 la 6,7 ani).

În timpul extensiei studiului, 67 din cei 82 subiecți au primit Kovaltry ca tratament profilactic. Dintre cei 67 de subiecți, un total de 472 sângerări au fost tratate cu Kovaltry, necesitând 1-2 perfuzii pentru majoritatea sângerărior (83,5%), iar răspunsul a fost bun sau excelent în majoritatea cazurilor (87,9%).

*Inducerea Toleranței Imune (ITI)*

Datele despre ITI au fost colectate la pacienții cu hemofilie A. 11 subiecți cu inhibitori cu titrul crescut au primit ITI cu diferite regimuri de tratament de trei ori pe săptămână până la de două ori pe zi. 5 subiecți au terminat ITI cu un rezultat negativ al inhibitorului la sfârșitul studiului, iar 1 subiect a avut un titru scăzut (1,2 UB/ml) la momentul întreruperii tratamentului.

**Tabelul 3: Consum și ratele globale de succes (pacienți tratați numai în scop profilactic)**

|  | **Copii mai mici**  **(0 < 6 ani)** | **Copii mai mari**  **(6 < 12**  **ani)** | **Adolescenți și adulți**  **12‑65 ani** | | | **Total** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | **Studiul 1** | **Studiul 2**  **Administrare 2 doze/**  **săptămână** | **Studiul 2**  **Administrare 3 doze/**  **săptămână** |  |
| **Participanţi la studiu** | 25 | 26 | 62 | 28 | 31 | 172 |
|  |  |  |  |  |  |  |
| **Doză/injecție profilactică, UI/kg GC mediana (min, max)** | 36 UI/kg  (21;  58 UI/kg) | 32 UI/kg  (22;  50 UI/kg) | 31 UI/kg  (21;  43 UI/kg) | 30 UI/kg  (21;  34 UI/kg) | 37 UI/kg  (30;  42 UI/kg) | 32 UI/kg  (21;  58 UI/kg) |
|  |  |  |  |  |  |  |
| **RAS ‑ toate sângerările (mediana, 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) |
|  |  |  |  |  |  |  |
| **Doză/injecție pentru tratamentul sângerărilor**  **Mediana (min; max)** | 39 UI/kg  (21;  72 UI/kg) | 32 UI/kg  (22;  50 UI/kg) | 29 UI/kg  (13;  54 UI/kg) | 28 UI/kg  (19;  39 UI/kg) | 31 UI/kg  (21;  49 UI/kg) | 31 UI/kg  (13; 72 UI/kg) |
| **Rata de succes\*** | 92,4% | 86,7% | 86,3% | 95,0% | 97,7% | 91,4% |

RAS - rata anualizată a sângerărilor

Q1 - prima cvartilă; Q3 - a treia cvartilă

GC: Greutate corporală

\*Rata de succes definită ca % al sângerărilor tratate cu succes cu ≤ 2 perfuzii

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Profilul farmacocinetic (FC) al Kovaltry a fost evaluat la pacienți tratați anterior (PTA) cu hemofilie A severă după administrarea a 50 UI/kg la 21 subiecți cu vârsta ≥ 18 ani, 5 subiecți cu vârsta ≥ 12 ani și < 18 ani și 19 subiecți cu vârsta < 12 ani.

Pe baza tuturor determinărilor de factor VIII disponibile (din eșantionarea FC densă și toate eșantioanele cu recuperare), din cele 3 studii clinice, a fost elaborat un model de profil farmacocinetic populațional, permițând calcularea parametrilor FC pentru subiecții din diferitele studii.

Tabelul 4 de mai jos prezintă parametrii FC pe baza modelului de FC populațională.

**Tabelul 4: Parametrii FC (media geometrică (%CV)) pe baza testului cromogenic. \***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Parametru FC** | ≥ **18 ani**  **N = 109** | **12-< 18 ani**  **N = 23** | **6-< 12 ani**  **N = 27** | **0-< 6 ani**  **N = 24** |
| T1/2 (ore) | 14,8 (34) | 13,3 (24) | 14,1 (31) | 13,3 (24) |
| ASC (UI.oră/dL) \*\* | 1.858 (38) | 1.523 (27) | 1.242 (35) | 970 (25) |
| CL (dL/oră/kg) | 0,03 (38) | 0,03 (27) | 0,04 (35) | 0,05 (25) |
| VSS (dL/kg) | 0,56 (14) | 0,61 (14) | 0,77 (15) | 0,92 (11) |
| \* Pe baza estimărilor FC populaționale  \*\* ASC calculată pentru o doză de 50 UI/kg | | | | |

Determinările FC repetate după 6 până la 12 luni de tratament profilactic cu Kovaltry nu au indicat modificări relevante ale caracteristicilor FC după tratamentul pe termen lung.

În cadrul unui studiu clinic internațional, care a implicat 41 de laboratoare clinice, a fost evaluată performanța Kovaltry în testele FVIII:C, care a fost comparată cu produsul rFVIII cu lungime completă. Au fost determinate rezultate consecvente pentru ambele produse. FVIII:C al Kovaltry poate fi măsurat în plasmă cu ajutorul testului de coagulare cu o singură fază, precum și cu ajutorul unui test cromogenic, utilizând metodele de rutină ale laboratorului.

Analiza tuturor recuperărilor *incrementale* raportate la pacienţii trataţi anterior a demonstrat o creştere mediană de > 2% (> 2 UI/dL) pe UI/kg pentru Kovaltry. Acest rezultat este similar valorilor raportate pentru factorul VIII derivat din plasma umană. Nu a existat nicio modificare relevantă în cursul perioadei de tratament cu durata de 6‑12 luni.

**Tabelul 5: Rezultate de fază III privind recuperarea *incrementală***

| **Participanţi la studiu** | **N = 115** |
| --- | --- |
| Rezultatele testului cromogenic  Mediana; (Q1; Q3) (UI/dL / UI/kg) | 2,3 (1,8; 2,6) |
| Rezultatele testului cu o singură fază  Mediana; (Q1; Q3) (UI/dL / UI/kg) | 2,2 (1,8; 2,4) |

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice *in vitro* privind genotoxicitatea și toxicitatea după doze repetate pe termen scurt. Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea după doze repetate cu o durată mai lungă de 5 zile, privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și carcinogenitatea. Astfel de studii clinice nu sunt considerate semnificative din cauza producerii de anticorpi împotriva proteinelor umane heterologe la animale. De asemenea, factorul VIII este o proteină intrinsecă despre care nu se cunoaște că ar cauza efecte asupra funcției de reproducere sau carcinogene.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Pulbere

Sucroză

Histidină

Glicocol (E 640)

Clorură de sodiu

Clorură de calciu dihidrat (E 509)

Polisorbat 80 (E 433)

Acid acetic glacial (pentru ajustarea pH-ului) (E 260)

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Trebuie utilizate pentru reconstituire şi injectare numai seturile de perfuzie furnizate, deoarece adsorbţia factorului VIII uman de coagulare  recombinant pe suprafeţele interne ale unor echipamente de perfuzare poate avea drept consecinţă eşecul tratamentului.

**6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni

După reconstituire, stabilitatea chimică şi fizică a fost demonstrată timp de 3 ore la temperatura camerei.

După reconstituire, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii de păstrare în timpul utilizării şi condiţiile dinaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

A nu se păstra la frigider după reconstituire.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pe parcursul perioadei totale de valabilitate de 30 luni, medicamentul poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (până la 25°C) pentru o perioadă limitată de 12 luni. În acest caz, medicamentul expiră la finalul perioadei de 12 luni sau la data de expirare menţionată pe flaconul medicamentului, în funcţie de cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menţionată pe cutie.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului şi echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare**

Fiecare ambalaj individual de Kovaltry conţine:

• un flacon cu pulbere (flacon 10 ml din sticlă transparentă tip 1 cu dop din cauciuc halogen-butilic, de culoare gri, şi un dispozitiv de etanșare din aluminiu)

• o seringă preumplută (3 ml sau 5 ml) cu 2,5 ml (pentru 250 UI, 500 UI și 1000 UI) sau 5 ml solvent (pentru 2000 UI și 3000 UI) (cilindru din sticlă transparentă tip 1 cu dop de cauciuc brombutilic, de culoare gri)

• tijă piston de seringă

• adaptor pentru flacon

• un set pentru puncţie venoasă

Mărimi de ambalaj

* 1 ambalaj individual.
* 1 ambalaj multiplu cu 30 de ambalaje individuale.

Este posibil să nu fie comericalizate toate mărimile de ambalaj.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare**

Instrucţiunile detaliate pentru pregătirea şi administrarea medicamentului se găsesc în prospectul furnizat împreună cu Kovaltry.

Medicamentul reconstituit este o soluție limpede și incoloră.

Pulberea Kovaltry trebuie reconstituită numai cu solventul furnizat (2,5 ml sau 5 ml apă pentru preparate injectabile) în seringa preumplută şi adaptorul pentru flacon. Pentru perfuzie, medicamentul trebuie pregătit în condiţii aseptice. În cazul în care vreuna dintre componentele din ambalaj este deschisă sau deteriorată, nu utilizaţi componenta respectivă.

După reconstituire, soluţia este limpede. Înainte de utilizare medicamentele parenterale trebuie examinate vizual pentru a observa existenţa eventualelor particule sau modificări de culoare. Nu utilizaţi Kovaltry dacă observaţi particule vizibile sau dacă soluţia este tulbure.

După reconstituire, soluţia va fi aspirată înapoi în seringă. Kovaltry trebuie reconstituit şi administrat utilizând componentele (adaptor pentru flacon, seringă preumplută, set de venopuncție) disponibile în fiecare ambalaj.

Medicamentul reconstituit trebuie filtrat înainte de administrare, pentru a îndepărta eventualele particule din soluţie. Filtrarea se realizează prin utilizarea adaptorului pentru flacon.  
Setul de puncție venoasă furnizat împreună cu produsul nu trebuie folosit pentru teste de sânge, deoarece conține un filtru în linie.

Pentru utilizare unică.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

**8. NUMERELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/ 1/15/1076/002 – 1 x (Kovaltry 250 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/ 1/15/1076/012 – 1 x (Kovaltry 250 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

EU/1/15/1076/004 – 1 x (Kovaltry 500 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/1/15/1076/014 – 1 x (Kovaltry 500 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

EU/1/15/1076/006 – 1 x (Kovaltry 1000 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/1/15/1076/016 – 1 x (Kovaltry 1000 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

EU/1/15/1076/008 – 1 x (Kovaltry 2000 UI – solvent (5 ml); seringă preumplută (5 ml))

EU/1/15/1076/010 – 1 x (Kovaltry 3000 UI – solvent (5 ml); seringă preumplută (5 ml))

EU/ 1/15/1076/017 – 30 x (Kovaltry 250 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/ 1/15/1076/018 – 30 x (Kovaltry 250 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

EU/1/15/1076/019 – 30 x (Kovaltry 500 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/1/15/1076/020 – 30 x (Kovaltry 500 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

EU/1/15/1076/021 – 30 x (Kovaltry 1000 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/1/15/1076/022 – 30 x (Kovaltry 1000 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

EU/1/15/1076/023 – 30 x (Kovaltry 2000 UI – solvent (5 ml); seringă preumplută (5 ml))

EU/1/15/1076/024 – 30 x (Kovaltry 3000 UI – solvent (5 ml); seringă preumplută (5 ml))

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 18 februarie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 17 septembrie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

**ANEXA II**

1. **FABRICANTUL SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
2. **CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**
3. **ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA SIGURANŢA ŞI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului (fabricanţilor) substanţei biologic active

Bayer HealthCare LLC

800 Dwight Way

Berkeley

CA 94710

Statele Unite ale Americii

Numele şi adresa fabricantului (fabricanţilor) responsabili pentru eliberarea seriei

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Germania

Bayer AG

Müllerstraße 178

13353 Berlin

Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă depune pentru acest medicamentRPAS, conform cerinţelor din lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA SIGURANŢA ŞI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajază să efectueze studiile şi activităţile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piaţă şi cu orice actualizări ulterioare ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ INDIVIDUAL (CU CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 250 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 250 UI (100 UI/1 mL) octocog alfa după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă.

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Administrare intravenoasă. Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare, pentru reconstituire.



|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/002 – 1 x (Kovaltry 250 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/1/15/1076/012 – 1 x (Kovaltry 250 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 250

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU CU 30 DE AMBALAJE INDIVIDUALE (CU CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 250 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 250 UI (100 UI/1 mL) octocog alfa după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă.

**Ambalaj multiplu cu 30 de ambalaje individuale, fiecare conținând:**

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

**Administrare intravenoasă.** Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

**A se păstra la frigider.**

A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/017 – 30 x (Kovaltry 250 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/1/15/1076/018 – 30 x (Kovaltry 250 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 250

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERIOARĂ PARTE DIN AMBALAJUL MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 250 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 250 UI (100 UI/1 mL) octocog alfa după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă.

**Parte a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat.**

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

**Administrare intravenoasă.** Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**A se citi prospectul înainte de utilizare, pentru reconstituire.**



|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

**A se păstra la frigider.** A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/017 – 30 x (Kovaltry 250 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/1/15/1076/018 – 30 x (Kovaltry 250 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 250

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU PULBERE PENTRU SOLUŢIE INJECTABILĂ**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Kovaltry 250 UI pulbere pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

Administrare intravenoasă.

|  |
| --- |
| **2. MODUL DE ADMINISTRARE** |

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ** |

250 UI (octocog alfa) (100 UI/mL după reconstituire).

|  |
| --- |
| **6. ALTE INFORMAŢII** |

Sigla Bayer

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ INDIVIDUAL (CU CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 500 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 500 UI (200 UI/1 mL) octocog alfal după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Administrare intravenoasă. Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare, pentru reconstituire.



|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/004 – 1 x (Kovaltry 500 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/1/15/1076/014 – 1 x (Kovaltry 500 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 500

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU CU 30 DE AMBALAJE INDIVIDUALE (CU CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 500 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 500 UI (200 UI/1 mL) octocog alfa după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**Ambalaj multiplu cu 30 de ambalaje individuale, fiecare conținând:**

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

**Administrare intravenoasă.** Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

**A se păstra la frigider.**

A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/019 – 30 x (Kovaltry 500 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/1/15/1076/020 – 30 x (Kovaltry 500 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 500

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERIOARĂ PARTE DIN AMBALAJUL MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 500 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 500 UI (200 UI/1 mL) octocog alfa după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), polisorbat 80 (E 433) , acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**Parte a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.**

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

**Administrare intravenoasă.** Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**A se citi prospectul înainte de utilizare, pentru reconstituire.**



|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

**A se păstra la frigider.** A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/019 – 30 x (Kovaltry 500 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/1/15/1076/020 – 30 x (Kovaltry 500 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 500

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU PULBERE PENTRU SOLUŢIE INJECTABILĂ**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Kovaltry 500 UI pulbere pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

Administrare intravenoasă.

|  |
| --- |
| **2. MODUL DE ADMINISTRARE** |

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ** |

500 UI (octocog alfa) (200 UI/mL după reconstituire).

|  |
| --- |
| **6. ALTE INFORMAŢII** |

Sigla Bayer

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ INDIVIDUAL (CU CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 1000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 1000 UI (400 UI/1 mL) octocog alfa după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Administrare intravenoasă. Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare, pentru reconstituire.



|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/006 – 1 x (Kovaltry 1000 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/1/15/1076/016 – 1 x (Kovaltry 1000 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 1000

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU CU 30 DE AMBALAJE INDIVIDUALE (CU CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 1000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 1000 UI (400 UI/1 mL) octocog alfa după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**Ambalaj multiplu cu 30 de ambalaje individuale, fiecare conținând:**

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

**Administrare intravenoasă.** Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

**A se păstra la frigider.**

A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/021 – 30 x (Kovaltry 1000 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/1/15/1076/022 – 30 x (Kovaltry 1000 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 1000

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERIOARĂ PARTE DIN AMBALAJUL MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 1000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 1000 UI (400 UI/1 mL) octocog alfa după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**Parte a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.**

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

**Administrare intravenoasă.** Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**A se citi prospectul înainte de utilizare, pentru reconstituire.**



|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

**A se păstra la frigider.** A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/021 – 30 x (Kovaltry 1000 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (3 ml))

EU/1/15/1076/022 – 30 x (Kovaltry 1000 UI – solvent (2,5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 1000

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU PULBERE PENTRU SOLUŢIE INJECTABILĂ**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Kovaltry 1000 UI pulbere pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

Administrare intravenoasă.

|  |
| --- |
| **2. MODUL DE ADMINISTRARE** |

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ** |

1000 UI (octocog alfa) (400 UI/ml după reconstituire).

|  |
| --- |
| **6. ALTE INFORMAŢII** |

Sigla Bayer

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ INDIVIDUAL (CU CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 2000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 2000 UI (400 UI/1 mL) octocog alfa după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Administrare intravenoasă. Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare, pentru reconstituire.



|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/008 – 1 x (Kovaltry 2000 UI – solvent (5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 2000

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU CU 30 DE AMBALAJE INDIVIDUALE (CU CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 2000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 2000 UI (400 UI/1 mL) octocog alfa după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**Ambalaj multiplu cu 30 de ambalaje individuale, fiecare conținând:**

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

**Administrare intravenoasă.** Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

**A se păstra la frigider.**

A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/023 – 30 x (Kovaltry 2000 UI – solvent (5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 2000

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERIOARĂ PARTE DIN AMBALAJUL MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 2000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 2000 UI (400 UI/1 mL) octocog alfa după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**Parte a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.**

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

**Administrare intravenoasă.** Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**A se citi prospectul înainte de utilizare, pentru reconstituire.**



|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

**A se păstra la frigider.** A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/023 – 30 x (Kovaltry 2000 UI – solvent (5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 2000

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU PULBERE PENTRU SOLUŢIE INJECTABILĂ**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Kovaltry 2000 UI pulbere pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

Administrare intravenoasă.

|  |
| --- |
| **2. MODUL DE ADMINISTRARE** |

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ** |

2000 UI (octocog alfa) (400 UI/ml după reconstituire).

|  |
| --- |
| **6. ALTE INFORMAŢII** |

Sigla Bayer

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ INDIVIDUAL (CU CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 3000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa factor VIII uman de coagulare recombinant**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 3000 UI (600 UI/1 mL) octocog alfa după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Administrare intravenoasă. Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare, pentru reconstituire.



|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/010 – 1 x (Kovaltry 3000 UI – solvent (5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 3000

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU CU 30 DE AMBALAJE INDIVIDUALE (CU CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 3000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa factor VIII uman de coagulare recombinant**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 3000 UI (600 UI/1 mL) octocog alfa după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**Ambalaj multiplu cu 30 de ambalaje individuale, fiecare conținând:**

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

**Administrare intravenoasă.** Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

**A se păstra la frigider.**

A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/024 – 30 x (Kovaltry 3000 UI – solvent (5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 3000

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERIOARĂ PARTE DIN AMBALAJUL MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Kovaltry 3000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVĂ(E)** |

Kovaltry conţine 3000 UI (600 UI/1 mL) octocog alfa după reconstituire.

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

Sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă

**Parte a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.**

1 flacon cu pulbere, 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile, 1 adaptor pentru flacon şi 1 set pentru puncţie venoasă

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

**Administrare intravenoasă.** Numai pentru administrarea unei singure doze.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**A se citi prospectul înainte de utilizare, pentru reconstituire.**



|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

EXP (În ultima zi a perioadei de 12 luni, dacă este păstrat la temperaturi până la 25°C): ...........

**A nu se utiliza după această dată.**

Poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C timp de cel mult 12 luni, până la data de expirare indicată pe etichetă. A se nota noua dată de expirare pe cutie.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 3 ore. **A nu păstra la frigider după reconstituire.**

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

**A se păstra la frigider.** A nu se congela.

A se ţine flaconul şi seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/15/1076/024 – 30 x (Kovaltry 2000 UI – solvent (5 ml); seringă preumplută (5 ml))

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Kovaltry 3000

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON CU PULBERE PENTRU SOLUŢIE INJECTABILĂ**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

Kovaltry 3000 UI pulbere pentru soluţie injectabilă

**octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)**

Administrare intravenoasă.

|  |
| --- |
| **2. MODUL DE ADMINISTRARE** |

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ** |

3000 UI (octocog alfa) (600 UI/mL după reconstituire).

|  |
| --- |
| **6. ALTE INFORMAŢII** |

Sigla Bayer

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU APĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

apă pentru preparate injectabile

|  |
| --- |
| **2. MODUL DE ADMINISTRARE** |

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ** |

2,5 mL [pentru reconstituirea concentraţiilor 250/500/1000 UI]

|  |
| --- |
| **6. ALTE INFORMAŢII** |

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**SERINGĂ PREUMPLUTĂ CU APĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE** |

apă pentru preparate injectabile

|  |
| --- |
| **2. MODUL DE ADMINISTRARE** |

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ** |

5 mL [pentru reconstituirea concentraţiilor 2000/3000 UI]

|  |
| --- |
| **6. ALTE INFORMAŢII** |

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Kovaltry 250 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă**

**Kovaltry 500 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă**

**Kovaltry 1000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă**

**Kovaltry 2000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă**

**Kovaltry 3000 UI pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă**

octocog alfa (factor VIII uman de coagulare recombinant)

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Kovaltry şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Kovaltry

3. Cum să utilizaţi Kovaltry

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Kovaltry

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Kovaltry şi pentru ce se utilizează**

Kovaltry conţine substanţa activă factor VIII uman de coagulare recombinant, numit şi octocog alfa. Kovaltry este preparat prin tehnologie recombinantă fără adăugarea în procesul de fabricaţie a vreunei componente derivate umane sau animale. Factorul VIII este o proteină care se regăsește în mod natural în sânge și ajută la coagularea acestuia.

Kovaltry este utilizat pentru a **trata și preveni** **hemoragiile** la adulți, adolescenți și copii de toate vârstele, cu hemofilie A (deficit ereditar de factor VIII).

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Kovaltry**

**Nu utilizaţi Kovaltry** dacă sunteți

* alergic la octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
* alergic la proteine de șoarece sau de hamster.

**Atenţionări şi precauţii**

**Adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă

* aveți constricţie toracică, ameţeală (inclusiv atunci când vă ridicaţi din poziţia şezând sau culcat), erupţie similară urzicării, însoţită de mâncărime pe piele, respirație șuierătoare, senzaţie de rău sau de leşin. Acestea pot fi semne ale unei reacţii alergice severe bruşte la Kovaltry. **Opriţi** imediat **administrarea medicamentului** şi adresaţi-vă medicului, dacă apar aceste manifestări.
* aveți hemoragii care nu sunt controlate cu doza uzuală de Kovaltry. Formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicaţie cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conţin factor VIII. Aceşti inhibitori, în special dacă sunt prezenţi în concentraţii mari, fac ca tratamentul să nu mai funcţioneze în mod corespunzător, iar pacienții la care se administrează Kovaltry vor fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu Kovaltry, informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră.
* anterior aţi dezvoltat inhibitori de factor VIII la un produs diferit. Dacă treceţi de la un medicament cu factor VIII la altul, puteţi prezenta riscul de reapariţie a inhibitorilor.
* aveți o boală de inimă confirmată sau că prezentați risc de boală de inimă.
* aveţi nevoie de un dispozitiv pentru acces venos central pentru administrarea Kovaltry. Puteți prezenta riscul complicaţiilor legate de dispozitiv, acolo unde este introdus cateterul, incluzând:
* infecţii locale
* prezenţa bacteriilor în sânge
* un cheag de sânge în vasul sanguin.

**Copii şi adolescenţi**

Atenţionările şi precauţiile enumerate se aplică pacienților de toate vârstele, adulţilor și copiilor.

**Kovaltry împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, aţi utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Kovaltry este puțin probabil să afecteze fertilitatea la pacienții de sex masculin sau feminin, deoarece substanța activă apare în mod natural în organism.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Dacă manifestaţi ameţeală sau orice alte simptome care afectează capacitatea de concentrare şi de reacţie, nu conduceţi vehicule sau nu folosiţi utilaje până la încetarea acestei manifestări.

**Kovaltry conţine sodiu**

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

**3. Cum să utilizaţi Kovaltry**

Tratamentul cu Kovaltry va fi început de către un medic cu experienţă în îngrijirea pacienţilor cu Hemofilie A. Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.

Numărul de unități de factor VIII este exprimat în Unități Internaționale (UI).

**Tratamentul hemoragiei**

Pentru a trata o sângerare, medicul dumneavoastră va calcula și ajusta doza dumneavoastră de tratament și cât de des trebuie administrată, în funcție de factori precum:

* greutatea dumneavoastră
* severitatea hemofiliei A
* localizarea şi gradul hemoragiei
* dacă ați dezvoltat inhibitori de factor VIII și cât de crescut este nivelul acestora
* nivelul necesar al factorului VIII.

**Prevenirea hemoragiei**

Dacă utilizaţi Kovaltry pentru prevenirea hemoragiilor, medicul dumneavoastră vă va calcula doza individuală necesară. Aceasta se va încadra, în general, în intervalul de 20 până la 40 UI de octocog alfa pe kg corp, injectată de două sau trei ori pe săptămână. Totuşi, în unele cazuri, în special la pacienţii mai tineri, pot fi necesare intervale de administrare a dozelor mai scurte sau doze mai mari.

**Teste de laborator**

Teste de laborator la intervale adecvate verifică să aveți în permanență valorile dorite de factor VIII. În special în cazul intervenţiilor chirurgicale majore, trebuie monitorizată atent coagularea sângelui.

**Utilizare la copii şi adolescenţi**

Kovaltry poate fi utilizat la copii de toate vârstele. La copiii cu vârsta sub 12 ani pot fi necesare doze mai crescute sau injecții mai frecvente decât cele prescrise pentru adulți.

**Pacienţi cu inhibitori**

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aţi dezvoltat inhibitori de factor VIII, este posibil să aveţi nevoie de o doză mai mare de Kovaltry pentru a controla hemoragiile. Dacă această doză nu controlează hemoragiile, este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare să vă administreze alt produs.

Dacă doriţi mai multe informaţii despre aceasta, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

Nu creşteţi doza de Kovaltry pentru controlul hemoragiei fără a verifica înainte cu medicul dumneavoastră.

**Durata tratamentului**

În mod obişnuit, tratamentul cu Kovaltry pentru hemofilie este necesar pe durata întregii vieţi.

**Cum se administrează Kovaltry**

Kovaltry este injectat într-o venă între 2 şi 5 minute în funcţie de volumul total şi nivelul dumneavoastră de confort şi trebuie să fie utilizat în interval de 3 ore după reconstituire.

**Cum se prepară Kovaltry pentru administrare**

Utilizaţi numai materialele (adaptorul pentru flacon, seringă preumplută cu solvent şi set pentru venopuncţie) furnizate în fiecare ambalaj al acestui medicament. Adresați-vă medicului dumneavoastră în cazul în care aceste componente nu pot fi utilizate. Nu utilizați componentele respective dacă sunt deschise sau deteriorate.

Înainte de administrare, medicamentul reconstituit **trebuie filtrat utilizând adaptorul pentru flacon** pentru a îndepărta eventualele particule din soluţie.

Nu utilizaţi setul pentru venopuncţie disponibil pentru a aspira sânge, deoarece conţine un filtru de linie.

Acest medicament **nu** trebuie amestecat cu alte soluţii perfuzabile. Nu utilizaţi soluţiile care conţin particule vizibile sau care sunt tulburi. Respectaţi exact instrucţiunile medicului dumneavoastră **şi** **furnizate la sfârşitul acestui prospect.**

**Dacă utilizaţi mai mult Kovaltry decât trebuie**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă se întâmplă acest lucru. Nu s-au raportat cazuri de supradozaj.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Kovaltry**

Administraţi imediat următoarea doză şi continuaţi la intervale regulate, conform recomandării medicului dumneavoastră.

Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Kovaltry**

Nuîncetaţi să utilizaţi acest medicament fără să-l întrebaţi pe medicul dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai **grave** reacții adverse sunt **reacțiile alergice** care pot fi o reacții alergice severe. **Opriţi imediat administrarea Kovaltry şi discutaţi** **deîndată cu medicul dumneavoastră dacă apar astfel de reacții**. Următoarele simptome **pot** fi o atenţionare timpurie privind aceste reacții:

* + constricție la nivelul pieptului/senzaţie de rău generalizată
  + ameţeală
  + senzație de leșin când vă ridicați în picioare, indicând o reducere a tensiunii arteriale
  + stare de rău (greaţă)

Pentru copiii care nu au fost tratați anterior cu medicamente cu factor VIII, se pot forma foarte frecvent **inhibitori** (vezi pct. 2) (mai mult de 1 din 10 pacienți). La pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament) se pot forma anticorpi inhibitori (vezi pct. 2) mai puțin frecvent (mai puțin de 1 din 100 pacienți). Dacă se întâmplă acest lucru, **medicamentul dumneavoastră poate să nu mai acționeze corect** și **s-ar putea să apară sângerări persistente**. **Dacă se întâmplă acest lucru, vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.**

**Alte reacţii adverse posibile:**

**Frecvente** (pot afecta cel mult 1 din 10 utilizatori):

* durere sau senzație de disconfort la nivelul stomacului
* indigestie
* febră
* reacţii locale la locul injectării medicamentului (de exemplu sângerare sub piele, mâncărime intensă, umflare, senzaţie de arsură, înroşire temporară)
* dureri de cap
* tulburări ale somnului
* urticarie (mâncărime generalizată pe piele)
* erupţii trecătoare pe piele/erupții trecătoare pe piele însoțite de mâncărimi

**Mai puțin frecvente** (pot afecta cel mult 1 din 100 utilizatori):

* ganglioni măriți (umflături sub pielea de pe gât, de la subraț sau din zona inghinală)
* palpitații ale inimii (simțiți că inima bate tare, rapid sau neregulat)
* puls rapid
* disgeuzie (gust ciudat)
* îmbujorare (înroșirea bruscă a feței)

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacţii adverse adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Kovaltry**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

**Nu** utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichete şi cutii. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Păstrați acest medicament în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) timp de până la 12 luni, când îl păstrați în cutie. Dacă îl păstrați la temperatura camerei, expiră după 12 luni sau la data de expirare, dacă aceasta este cea mai apropiată dată. Noua dată de expirare trebuie menţionată pe cutie atunci când medicamentul este scos din frigider.

**Nu** păstrați la frigider soluţia după reconstituire. Soluţia reconstituită trebuie utilizată în decurs de 3 ore. Acest medicament este destinat numai pentru o singură administrare. Orice soluţie neutilizată trebuie aruncată.

**Nu** utilizaţi acest medicament dacă observaţi orice particule în soluţie sau dacă soluţia este tulbure.

**Nu** aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Kovaltry**

Substanţa **activă** este octocog alfa (factor VIII uman de coagulare). Fiecare flacon de Kovaltry conţine nominal octocog alfa 250, 500, 1000, 2000 sau 3000 UI.

**Celelalte** componente sunt sucroză, histidină, glicocol (E 640), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E 509), polisorbat 80 (E 433), acid acetic glacial (E 260) și apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Kovaltry şi conţinutul ambalajului**

Kovaltry este furnizat sub formă de pulbere şi solvent pentru soluţie injectabilă. Pulberea este uscată, de culoare albă spre uşor gălbuie. Solventul este un lichid clar.

Fiecare ambalaj individual de Kovaltry conţine

* un flacon de sticlă cu pulbere
* o seringă preumplută cu solvent
* o tijă piston separată
* un adaptor pentru flacon
* un set pentru puncţie venoasă (pentru injectare într-o venă).

Kovaltry este disponibil sub forma mărimilor de ambalaj:

* 1 ambalaj individual
* 1 ambalaj multiplu cu 30 de ambalaje individuale

Este posibil să nu fie comercializate toate mărimile de ambalaj.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

**Fabricantul**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Germania

Bayer AG

Müllerstraße 178

13353 Berlin

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 | **Lietuva**  UAB Bayer  Tel. +37 05 23 36 868 |
| **България**  Байер България ЕООД  Tел.: +359-(0)2-424 72 80 | **Luxembourg/Luxemburg**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 |
| **Česká republika**  Bayer s.r.o.  Tel: +420 266 101 111 | **Magyarország**  Bayer Hungária KFT  Tel:+36 14 87-41 00 |
| **Danmark**  Bayer A/S  Tlf: +45 45 23 50 00 | **Malta**  Alfred Gera and Sons Ltd.  Tel: +35 621 44 62 05 |
| **Deutschland**  Bayer Vital GmbH  Tel: +49 (0)214-30 513 48 | **Nederland**  Bayer B.V.  Tel: +31-(0)23-799 1000 |
| **Eesti**  Bayer OÜ  Tel: +372 655 8565 | **Norge**  Bayer AS  Tlf: +47 23 13 05 00 |
| **Ελλάδα**  Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  Τηλ: +30-210-61 87 500 | **Österreich**  Bayer Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43-(0)1-711 46-0 |
| **España**  Bayer Hispania S.L.  Tel: +34-93-495 65 00 | **Polska**  Bayer Sp. z o.o.  Tel: +48 22 572 35 00 |
| **France**  Bayer HealthCare  Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54 | **Portugal**  Bayer Portugal, Lda.  Tel: +351 21 416 42 00 |
| **Hrvatska**  Bayer d.o.o.  Tel: +385-(0)1-6599 900 | **România**  SC Bayer SRL  Tel: +40 21 529 59 00 |
| **Ireland**  Bayer Limited  Tel: +353 1 216 3300 | **Slovenija**  Bayer d. o. o.  Tel: +386 (0)1 58 14 400 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Bayer spol. s r.o.  Tel. +421 2 59 21 31 11 |
| **Italia**  Bayer S.p.A.  Tel: +39 02 397 81 | **Suomi/Finland**  Bayer Oy  Puh/Tel: +358- 20 785 21 |
| **Κύπρος**  NOVAGEM Limited  Tηλ: +357 22 48 38 58 | **Sverige**  Bayer AB  Tel: +46 (0) 8 580 223 00 |
| **Latvija**  SIA Bayer  Tel: +371 67 84 55 63 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Instrucțiuni detaliate pentru reconstituirea și administrarea Kovaltry**

Veți avea nevoie de tampoane îmbibate cu alcool, comprese din tifon, plasturi și garou. Aceste materiale nu sunt incluse în ambalajul Kovaltry.

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Spălaţi-vă bine pe mâini utilizând săpun şi apă caldă. | |
| 2. Țineți în mâini flaconul nedeschis și o seringă, pentru a-l încălzi până la o temperatură confortabilă (care nu depășește 37°C). | |
| 3. Îndepărtați capacul fără filet de protecție de pe flacon **(A).**Ștergeți dopul din cauciuc de pe flacon cu un tampon îmbibat cu alcool și lăsați dopul să se usuce la aer înainte de utilizare. |  |
| 4. Plasați **flaconul cu pulbere** pe o suprafață tare, nealunecoasă. Îndepărtați protecția din hârtie de pe carcasa din plastic a adaptorului pentru flacon. **Nu scoateți** adaptorul din carcasa din plastic. Ținând carcasa adaptorului, plasați-o pe flaconul cu pulbere și apăsați ferm **(B)**. Adaptorul se va fixa pe capacul fără filet al flaconului. **Nu îndepărtați** carcasa adaptorului în acest moment. |  |
| 5. Țineți seringa preumplută cu solvent în poziție dreaptă. Apucați tija piston conform imaginii și atașați tija răsucind-o ferm în sensul acelor de ceas în dopul cu filet **(C)**. |  |
| 6. Ținând seringa de tub, scoateți capacul fără filet al seringii de pe vârf **(D)**. Nu atingeți vârful seringii cu mâna sau de vreo suprafață. Puneți seringa deoparte pentru utilizarea ulterioară. |  |
| 7. Acum îndepărtați și aruncați carcasa adaptorului **(E)**. |  |
| 8. Atașați seringa preumplută la adaptorul cu filet pentru flacon, răsucind în sensul acelor de ceas **(F)**. |  |
| 9. Injectați solventul apăsând lent tija pistonului **(G)**. |  |
| 10. Rotiți uşor flaconul până la dizolvarea întregii cantități de pulbere (**H**). Nu scuturaţi flaconul. Asigurați-vă că pulberea este complet dizolvată. Înainte de a utiliza soluția, priviți pentru a verifica dacă nu există particule vizibile sau modificări de culoare. Nu utilizați soluții care conțin particule vizibile sau care sunt tulburi. |  |
| 11. Țineți flaconul de capăt deasupra adaptorului pentru flacon și seringă **(I)**. Umpleți seringa trăgând pistonul în sus încet şi uşor. Asiguraţi-vă că întregul conţinut al flaconului este tras în seringă. Țineți seringa cu vârful în sus și apăsați pistonul până când nu mai există aer în seringă. |  |
| 12. Aplicați un garou pe braţ. | |
| 13. Determinaţi locul injectării și curățați pielea. | |
| 14. Puncţionaţi vena şi asiguraţi setul de venopuncţie cu un plasture. | |
| 15. Ținând pe poziție adaptorul pentru flacon, scoateți seringa din adaptorul pentru flacon (adaptorul trebuie să rămână atașat la flacon). Ataşaţi seringa la setul de venopuncţie **(J)**. Asiguraţi-vă că în seringă nu pătrunde sânge. |  |
| 16. Scoateţi garoul. | |
| 17. Injectaţi soluţia într-o venă timp de 2 până la 5 minute, supraveghind poziţia acului. Viteza de injectare trebuie adaptată în funcție de confortul dumneavoastră, dar nu trebuie să depășească 2 mL pe minut. | |
| 18. Dacă este necesară încă o doză, utilizați o nouă seringă cu pulbere reconstituită după cum se descrie mai sus. | |
| 19. Dacă nu se va mai administra o altă doză, îndepărtaţi setul pentru puncţie venoasă şi seringa. Apăsaţi puternic un tampon la locul injectării, pe braţul întins, timp de aproximativ 2 minute. La final, aplicaţi un bandaj cu presiune uşoară pe locul injectării și luați în considerare utilizarea unui plasture dacă este necesar. | |
| 20. Se recomandă ca, de fiecare dată când utilizați Kovaltry, să notați denumirea și seria de fabricație a medicamentului. | |
| 21. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul sau medicul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. | |