

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kovaltry 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250/500/1000/2000/3000 IU ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII.

- Ένα mL Kovaltry 250 IU περιέχει περίπου 100 IU (250 IU / 2,5 mL) ανασυνδυσμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL Kovaltry 500 IU περιέχει περίπου 200 IU (500 IU / 2,5 mL) ανασυνδυσμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL Kovaltry 1000 IU περιέχει περίπου 400 IU (1000 IU / 2,5 mL) ανασυνδυσμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL Kovaltry 2000 IU περιέχει περίπου 400 IU (2000 IU / 5 mL) ανασυνδυσμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.
- Ένα mL Kovaltry 3000 IU περιέχει περίπου 600 IU (3000 IU / 5 mL) ανασυνδυσμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (διεθνής κοινόχρηστη ονομασία: octocog alfa) μετά την ανασύσταση με ενέσιμο ύδωρ.

Η δραστηριότητα (IU) προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας χρωμογονικό έλεγχο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Η ειδική δραστηριότητα του Kovaltry είναι περίπου 4000 IU/mg πρωτεΐνης.

Το octocog alfa (πλήρους μήκους ανασυνδυσμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (rDNA)) είναι μια κεκαθαρμένη πρωτεΐνη που περιέχει 2.332 αμινοξέα. Παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυσμένου DNA σε βρεφικά νεφρικά κύτταρα κρικητών (BHK) στα οποία έχει εισαχθεί γονίδιο ανθρώπινου παράγοντα VIII. Το Kovaltry παρασκευάζεται χωρίς την προσθήκη πρωτεΐνης ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης στη διαδικασία κυτταρικής καλλιέργειας, στην κάθαρση ή στο τελικό ιδιοσκεύασμα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα (προσαρμογέας φιαλιδίου)

Κόνις: στερεά, άσπρη έως ελαφρώς κίτρινη.

Διαλύτης: ενέσιμο ύδωρ, ένα διαυγές διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία και προφύλαξη αιμορραγιών σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII). Το Kovaltry μπορεί να χρησιμοποιηθεί για όλες τις ηλικιακές ομάδες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να είναι υπό την επίβλεψη ιατρού, έμπειρου στη θεραπεία της αιμορροφιλίας.

Παρακολούθηση θεραπείας

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται ο κατάλληλος προσδιορισμός των επιπέδων του παράγοντα VIII για να καθοριστεί η δόση που θα χορηγηθεί και η συχνότητα των επαναλαμβανόμενων εγχύσεων. Η ανταπόκριση κάθε μεμονωμένου ασθενούς στον παράγοντα VIII μπορεί να διαφέρει, και μπορεί να παρατηρηθούν διαφορετικοί χρόνοι ημίσειας ζωής και διαφορετικές ανακτήσεις. Η δόση βάσει σωματικού βάρους μπορεί να απαιτεί προσαρμογή σε ελλιποβαρείς ή υπέρβαρους ασθενείς.

Ιδιαίτερα στην περίπτωση μειζόνων χειρουργικών επεμβάσεων είναι απαραίτητη η ακριβής παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης μέσω της ανάλυσης της πήξης (δραστηκότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα).

Δοσολογία

Η δόση και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της έλλειψης του παράγοντα VIII, από τη θέση και την έκταση της αιμορραγίας, καθώς και από την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Ο αριθμός των μονάδων του χορηγούμενου παράγοντα VIII εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (IU), οι οποίες σχετίζονται με το ισχύον πρότυπο του ΠΟΥ για προϊόντα του παράγοντα VIII. Η δραστηκότητα του παράγοντα VIII στο πλάσμα εκφράζεται είτε ως ποσοστό (σε σχέση με το φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα) ή σε Διεθνείς Μονάδες (σε σχέση με ένα Διεθνές Πρότυπο για τον παράγοντα VIII στο πλάσμα).

Μία Διεθνής Μονάδα (IU) δραστηκότητας του παράγοντα VIII είναι ισοδύναμη με αυτή την ποσότητα του παράγοντα VIII σε 1 mL φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

Θεραπεία κατ' επίκληση

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δόσης του παράγοντα VIII βασίζεται στο εμπειρικό εύρημα ότι 1 Διεθνής Μονάδα (IU) παράγοντα VIII ανά kg βάρους σώματος αυξάνει τη δραστηκότητα του παράγοντα VIII του πλάσματος κατά 1,5% έως 2,5% της φυσιολογικής δραστηκότητας. Η απαιτούμενη δόση προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τους παρακάτω τύπους:

Απαιτούμενες μονάδες = βάρος σώματος (kg) x επιθυμητή αύξηση παράγοντα VIII (% ή IU/dL) x αντίστροφο της παρατηρηθείσας ανάκαμψης (δηλ. 0,5 για ανάκαμψη 2,0%).

Η ποσότητα που πρέπει να χορηγηθεί και η συχνότητα χορήγησης θα πρέπει πάντα να είναι στοχευμένες στην κλινική αποτελεσματικότητα που απαιτείται για το κάθε μεμονωμένο περιστατικό.

Στην περίπτωση των ακόλουθων αιμορραγικών επεισοδίων, η δραστηκότητα του παράγοντα VIII δεν

θα πρέπει να μειωθεί κάτω από το δεδομένο επίπεδο (εκφρασμένο ως % της φυσιολογικής τιμής) στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα. Ο ακόλουθος πίνακας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός δοσολογίας σε αιμορραγικά επεισόδια και χειρουργική επέμβαση:

Πίνακας 1: Οδηγός δοσολογίας σε αιμορραγικά επεισόδια και χειρουργική επέμβαση

Βαθμός αιμορραγίας/ Τύπος χειρουργικής επέμβασης	Απαιτούμενο επίπεδο παράγοντα VIII (%) (IU/dL)	Συχνότητα δόσεων (ώρες)/ Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)
<u>Αιμορραγία</u>		
Πρώιμη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιμορραγία στο στόμα	20 - 40	Επαναλάβετε κάθε 12 με 24 ώρες, τουλάχιστον επί 1 ημέρα, έως ότου το αιμορραγικό επεισόδιο, όπως προσδιορίζεται από τον πόνο, εξαλειφθεί ή επιτευχθεί επούλωση.
Πιο εκτεταμένη αιμορραγία στις αρθρώσεις, αιμορραγία στους μύες ή αιματώματα	30 - 60	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 12 - 24 ώρες για 3 - 4 ημέρες ή περισσότερο έως ότου ο πόνος και η οξεία ανικανότητα εξαλειφθούν.
Απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες	60 - 100	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 με 24 ώρες μέχρι να εξαλειφθεί ο κίνδυνος.
<u>Χειρουργική επέμβαση</u>		
Ήσσονος σημασίας χειρουργική επέμβαση συμπεριλαμβανομένης της εξαγωγής δοντιού.	30 - 60	Κάθε 24 ώρες, για τουλάχιστον 1 ημέρα, μέχρι να επιτευχθεί επούλωση.
Μείζονος σημασίας χειρουργική επέμβαση	80 - 100 (προ και μετα- χειρουργικά)	Επαναλάβετε την έγχυση κάθε 8 - 24 ώρες μέχρι την επαρκή επούλωση της πληγής, κατόπιν θεραπεία για τουλάχιστον 7 ακόμα ημέρες για να διατηρήσετε τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII σε 30% έως 60% (IU/dL).

Προφύλαξη

Για μακροχρόνια προφύλαξη από αιμορραγία σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού αιμορροφιλία A, οι συνήθεις δόσεις για εφήβους (ηλικίας ≥ 12 ετών) και ενήλικες ασθενείς είναι 20 έως 40 IU Kovaltry ανά kg βάρους σώματος δύο έως τρεις φορές την εβδομάδα.

Σε μερικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητα μικρότερα διαστήματα δόσης ή υψηλότερες δόσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας έχει πραγματοποιηθεί σε παιδιά 0-12 ετών (βλ. παράγραφο 5.1): υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Οι συνιστώμενες δόσεις προφύλαξης είναι 20-50 IU/kg δύο φορές την εβδομάδα, τρεις φορές την εβδομάδα ή κάθε δεύτερη ημέρα ανάλογα με τις ατομικές απαιτήσεις. Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών, οι συστάσεις δόσης είναι οι ίδιες όπως και για τους ενήλικες.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Kovaltry θα πρέπει να ενίεται ενδοφλεβίως για 2 έως 5 λεπτά ανάλογα με τον συνολικό όγκο. Ο ρυθμός χορήγησης θα πρέπει να καθορίζεται από το βαθμό άνεσης του ασθενή (μέγιστος ρυθμός έγχυσης: 2 mL/min).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6 και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γνωστές αλλεργικές αντιδράσεις σε πρωτεΐνες ποντικού ή κρινητού.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου αλλεργίας είναι πιθανές με το Kovaltry.

Αν εμφανιστούν συμπτώματα υπερευαισθησίας, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να διακόψουν αμέσως τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα πρώιμα σημεία αντιδράσεων υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των κνιδωτικών εξανθημάτων, ναυτίας, γενικευμένης κνίδωσης, σφιξίματος στο στήθος, συριγμού, υπότασης και αναφυλαξίας.

Σε περίπτωση καταπληξίας θα πρέπει να εφαρμόζεται η τυπική ιατρική θεραπεία για καταπληξία.

Αναστολείς

Ο σχηματισμός εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) έναντι του παράγοντα VIII, είναι μια γνωστή επιπλοκή στην αντιμετώπιση ασθενών με αιμορροφιλία A. Αυτοί οι αναστολείς είναι συνήθως ανοσοσφαιρίνες IgG που κατευθύνονται εναντίον της προπηκτικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII και που εκφράζονται ποσοτικά σε Μονάδες Bethesda (BU) ανά ml πλάσματος, με τη χρήση του τροποποιημένου προσδιορισμού. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, καθώς και την έκθεση στον παράγοντα VIII, όπου ο κίνδυνος είναι υψηλότερος μέσα στις πρώτες 20 ημέρες έκθεσης. Σπανίως, μπορεί να αναπτυχθούν αναστολείς μετά τις πρώτες 150 ημέρες έκθεσης, αλλά συνεχίζεται καθόλη τη διάρκεια της ζωής, παρόλο που αυτός ο κίνδυνος δεν είναι συχνός.

Η κλινική σημασία της ανάπτυξης αναστολέων θα εξαρτηθεί από τον τίτλο του αναστολέα, με τους χαμηλού τίτλου να συνιστούν χαμηλότερο κίνδυνο για ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση από τους αναστολείς υψηλού τίτλου.

Γενικά, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με προϊόντα που περιέχουν παράγοντα πήξης VIII πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη αναστολέων με κατάλληλες κλινικές παρατηρήσεις και εργαστηριακές δοκιμασίες (βλ. παράγραφο 4.2).

Εάν δεν επιτευχθούν τα αναμενόμενα επίπεδα δραστηριότητας του παράγοντα VIII στο πλάσμα ή εάν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με χορήγηση της κατάλληλης δόσης, πρέπει να γίνει μία δοκιμασία ώστε να προσδιοριστεί εάν υπάρχει ένας αναστολέας του παράγοντα VIII. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αναστολέα, η θεραπεία με παράγοντα VIII μπορεί να μην είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλες θεραπευτικές επιλογές. Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών θα πρέπει να καθοδηγείται από ιατρούς που διαθέτουν εμπειρία στην φροντίδα της αιμορροφιλίας και σε αναστολείς του παράγοντα VIII.

Καρδιαγγειακά συμβάματα

Οι αιμορροφιλικοί ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή καρδιαγγειακές παθήσεις μπορεί να διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως και οι μη αιμορροφιλικοί ασθενείς όταν η πήξη έχει ομαλοποιηθεί μέσω της θεραπείας με FVIII. Αύξηση των επιπέδων του FVIII μετά τη χορήγηση, ιδιαίτερα σε εκείνους με συνυπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, μπορεί να προκαλέσει στον ασθενή τον ίδιο κίνδυνο για απόφραξη αγγείου ή έμφραγμα του μυοκαρδίου όπως για τον μη αιμορροφιλικό πληθυσμό. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για καρδιακούς παράγοντες κινδύνου.

Επιπλοκές σχετιζόμενες με καθετήρα

Εάν απαιτείται συσκευή κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (CVAD), θα πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, βακτηριαιμίας και θρόμβωσης στο σημείο του καθετήρα. Αυτές οι επιπλοκές δεν έχουν συσχετισθεί με το ίδιο το προϊόν.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παρατιθέμενες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις εφαρμόζονται τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

Περιεχόμενο νατρίου

Για την περιεκτικότητα 250/500/1.000 IU:

Μετά την ανασύσταση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,081 mmol νατρίου ανά φιαλίδιο ανασυσταμένου διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 1,86 mg ανά φιαλίδιο). Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Για την περιεκτικότητα 2.000/3.000 IU:

Μετά την ανασύσταση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,156 mmol νατρίου ανά φιαλίδιο ανασυσταμένου διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 3,59 mg ανά φιαλίδιο). Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις προϊόντων ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII (rDNA) με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τον παράγοντα VIII. Δεδομένης της σπάνιας εμφάνισης αιμορροφιλίας A σε γυναίκες, δεν υπάρχει εμπειρία όσον αφορά στη χρήση του παράγοντα VIII κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συνεπώς, ο παράγοντας VIII θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο όταν υπάρχει σαφής ένδειξη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Kovaltry απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση σε ζώα δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς, ο παράγοντας VIII θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού μόνο όταν υπάρχει σαφής ένδειξη.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με το Kovaltry σε ζώα και η επίδρασή του στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Δεδομένου ότι το Kovaltry είναι πρωτεΐνη αντικατάστασης του ενδογενούς παράγοντα VIII, δεν αναμένονται ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Εάν οι ασθενείς νιώσουν ζάλη ή άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητά τους να συγκεντρώνονται και να αντιδρούν, συνιστάται να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσει η αντίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις (που μπορεί να συμπεριλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και νυγμού στο σημείο της έγχυσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, κνιδωτικό εξάνθημα, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, σφίξιμο στο στήθος, μούδιασμα, έμετο, συριγμό) έχουν παρατηρηθεί και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρή αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένης καταπληξίας). Ενδέχεται να εμφανιστεί ανάπτυξη αντισωμάτων στην πρωτεΐνη ποντικού και κρικητού με σχετιζόμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Μπορεί να εμφανιστεί ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων (αναστολέων) σε ασθενείς με αιμορροφιλία A που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με παράγοντα VIII, συμπεριλαμβανομένου του Kovaltry. Εάν εμφανιστούν αυτού του τύπου οι αναστολείς, η κατάσταση μπορεί να εκδηλωθεί ως ανεπαρκής κλινική ανταπόκριση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστάται η επαφή με ένα ειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας που παρουσιάζεται παρακάτω είναι σύμφωνα με την ταξινόμηση ανά οργανικό σύστημα κατά MedDRA (κατηγορία/οργανικό σύστημα και επίπεδο προτιμώμενου όρου). Οι συχνότητες έχουν αξιολογηθεί σύμφωνα με τον ακόλουθο κανόνα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου στις κλινικές δοκιμές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφαδενοπάθεια	συχνά
	Αναστολή του παράγοντα FVIII	πολύ συχνά (PUPs)* όχι συχνά (PTPs)*
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών, φλεβοκομβική ταχυκαρδία	συχνά
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακός πόνος, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία	συχνά
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, δυσφορία στο στήθος, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης**	συχνά
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	όχι συχνά
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, ζάλη	συχνά
	Δυσγευσία	όχι συχνά
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	συχνά
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Κνησμός, εξάνθημα***, αλλεργική δερματίτιδα	συχνά
	Κνίδωση	όχι συχνά
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	όχι συχνά

* Η συχνότητα βασίζεται σε μελέτες με όλα τα προϊόντα που περιέχουν FVIII οι οποίες περιελάμβαναν ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία A. PTPs = ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία, PUPs = ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία

** περιλαμβάνει εξαγγείωση στο σημείο της ένεσης, αιμάτωμα, πόνο στο σημείο της έγχυσης, κνησμό, οίδημα

*** εξάνθημα, εξάνθημα ερυθρηματώδες, εξάνθημα κνησμώδες

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες με 71 παιδιατρικούς ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά βρέθηκαν να είναι παρόμοια με εκείνα στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί συμπτώματα υπερδοσολογίας με ανασυνδυασμένο ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαμορραγικά: παράγοντας πήξης αίματος VIII, κωδικός ATC: B02BD02.

Μηχανισμός δράσης

Το σύμπλεγμα παράγοντα VIII/παράγοντα von Willerbrand (vWF) αποτελείται από δύο μόρια (παράγοντας VIII και παράγοντας vW) με διαφορετικές φυσιολογικές λειτουργίες. Όταν εγχέεται σε έναν αιμορροφιλικό ασθενή, ο παράγοντας VIII δεσμεύεται στον παράγοντα vW στη κυκλοφορία του ασθενή. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIII δρα ως συν-παράγοντας για τον ενεργοποιημένο παράγοντα IX, επιταχύνοντας τη μετατροπή του παράγοντα X σε ενεργοποιημένο παράγοντα X. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη. Η θρομβίνη μετατρέπει έπειτα το ινωδογόνο σε ινώδες και ένας θρόμβος μπορεί να δημιουργηθεί. Η αιμορροφιλία A είναι φυλοσύνδετη, κληρονομική δυσλειτουργία της πήξης του αίματος λόγω μειωμένων επιπέδων του παράγοντα VIII:C και έχει ως αποτέλεσμα την έντονη αιμορραγία στις αρθρώσεις, στους μύες ή στα εσωτερικά όργανα, είτε αυθόρμητα είτε ως αποτέλεσμα τραύματος από ατύχημα ή από χειρουργικούς χειρισμούς. Με τη θεραπεία αντικατάστασης τα επίπεδα πλάσματος του παράγοντα VIII αυξάνουν επιτρέποντας ως εκ τούτου μια προσωρινή διόρθωση της έλλειψης του παράγοντα και διόρθωση των αιμορραγικών τάσεων.

Αξίζει να σημειωθεί πως το ετησιοποιημένο ποσοστό αιμορραγίας (ABR) δεν συγκρίνεται μεταξύ διαφορετικών συμπτωκνωμάτων παραγόντων και μεταξύ διαφορετικών κλινικών μελετών.

Το Kovaltry δεν περιέχει παράγοντα von Willebrand.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο ενεργοποιημένος χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) είναι παρατεταμένος σε άτομα με αιμορροφιλία. Ο προσδιορισμός του aPTT αποτελεί κλασικό *in vitro* προσδιορισμό της βιολογικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII. Η θεραπεία με rFVIII κανονικοποιεί τον aPTT παρόμοια με αυτόν που επιτεύχθηκε με παράγοντα VIII, που προέρχεται από πλάσμα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Έλεγχος και πρόληψη της αιμορραγίας

Πραγματοποιήθηκαν δύο πολυκεντρικές, ανοικτής επισήμανσης, διασταυρούμενες, μη ελεγχόμενες, τυχαιοποιημένες μελέτες σε ενήλικες/εφήβους με σοβαρή αιμορροφιλία A (< 1%) που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και μία πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη μελέτη σε παιδιά < 12 ετών με σοβαρή αιμορροφιλία A που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία.

Ένα σύνολο 204 ατόμων συμπεριλήφθηκαν στο πρόγραμμα κλινικής δοκιμής, 153 άτομα \geq 12 ετών και 51 άτομα < 12 ετών. 140 άτομα έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 12 μήνες, και 55 από αυτά τα άτομα για διάμεσο χρονικό διάστημα 24 μηνών.

Πίνακας 3: Κατανάλωση και συνολικά ποσοστά επιτυχίας (ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με προφύλαξη μόνο)

	Παιδιά μικρότερης ηλικίας (0 < 6 ετών)	Παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας (6 < 12 ετών)	Έφηβοι και ενήλικες 12-65 ετών			Σύνολο
			Μελέτη 1	Μελέτη 2 δοσολογία 2 x/εβδομάδα	Μελέτη 2 δοσολογία 3 x/εβδομάδα	
Συμμετέχοντες στη μελέτη	25	26	62	28	31	172
Δόση/ένεση προφύλαξης, IU/kg BW Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	36 IU/kg (21, 58 IU/kg)	32 IU/kg (22, 50 IU/kg)	31 IU/kg (21, 43 IU/kg)	30 IU/kg (21, 34 IU/kg)	37 IU/kg (30, 42 IU/kg)	32 IU/kg (21, 58 IU/kg)
ABR – όλες οι αιμορραγίες (διάμεση τιμή, 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)
Δόση/ένεση για τη θεραπεία της αιμορραγίας Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	39 IU/kg (21, 72 IU/kg)	32 IU/kg (22, 50 IU/kg)	29 IU/kg (13, 54 IU/kg)	28 IU/kg (19, 39 IU/kg)	31 IU/kg (21, 49 IU/kg)	31 IU/kg (13, 72 IU/kg)
Ποσοστό επιτυχίας*	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR: ετησιοποιημένο ποσοστό αιμορραγίας

Q1: πρώτο τεταρτημόριο, Q3: τρίτο τεταρτημόριο

BW: βάρος σώματος

*Ποσοστό επιτυχίας οριζόμενο ως % των αιμορραγιών που αντιμετωπίστηκαν με επιτυχία με ≤ 2 εγχύσεις

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το φαρμακοκινητικό (ΦΚ) προφίλ του Kovaltry αξιολογήθηκε σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία (PTR) με σοβαρή αιμορροφιλία Α μετά από 50 IU/kg σε 21 άτομα ηλικίας ≥ 18 ετών, 5 άτομα ≥ 12 ετών και < 18 ετών, και 19 άτομα < 12 ετών.

Ένα μοντέλο ΦΚ πληθυσμού αναπτύχθηκε με βάση όλες τις διαθέσιμες μετρήσεις FVIII (από πυκνή δειγματοληψία ΦΚ και όλα τα δείγματα ανάκτησης) και στις 3 κλινικές μελέτες επιτρέποντας τον υπολογισμό των ΦΚ παραμέτρων για τα άτομα στις διάφορες μελέτες. Ο πίνακας 4 παρακάτω παρέχει ΦΚ παραμέτρους με βάση το μοντέλο ΦΚ πληθυσμού.

Πίνακας 4: ΦΚ παράμετροι (γεωμετρικός μέσος (%CV)) με βάση χρωμογονικό έλεγχο. *

ΦΚ παράμετρος	≥ 18 ετών N=109	12-< 18 ετών N=23	6-< 12 ετών N=27	0-< 6 ετών N=24
T _{1/2} (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IU.h/dL) **	1.858 (38)	1.523 (27)	1.242 (35)	970 (25)
CL (dL/h/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V _{ss} (dL/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

* Με βάση εκτιμήσεις ΦΚ πληθυσμού

** Η AUC υπολογίστηκε για μια δόση 50 IU/kg

Επαναλαμβανόμενες ΦΚ μετρήσεις μετά από 6 έως 12 μήνες θεραπείας προφύλαξης με Kovaltry δεν υπέδειξαν οποιεσδήποτε σχετιζόμενες αλλαγές στα ΦΚ χαρακτηριστικά μετά από μακροχρόνια θεραπεία.

Σε μια διεθνή μελέτη όπου συμμετείχαν 41 κλινικά εργαστήρια, η απόδοση του Kovaltry στους ελέγχους FVIII:C αξιολογήθηκε και συγκρίθηκε με ένα προϊόν rFVIII πλήρους μήκους που κυκλοφορεί στην αγορά. Προσδιορίστηκαν συνεπή αποτελέσματα και για τα δύο προϊόντα. Το FVIII:C του Kovaltry μπορεί να μετρηθεί στο πλάσμα με έλεγχο πήξης ενός σταδίου καθώς και με χρωμογονικό έλεγχο με χρήση των συνήθων μεθόδων του εργαστηρίου.

Η ανάλυση όλων των καταγεγραμμένων σταδιακών ανακτήσεων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο παρελθόν επέδειξε μια διάμεση αύξηση κατά > 2% (> 2 IU/dL) ανά IU/kg βάρους σώματος για το Kovaltry. Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο με τις αναφερθείσες τιμές για τον παράγοντα VIII, που προέρχεται από ανθρώπινο πλάσμα. Δεν παρατηρήθηκε σχετιζόμενη αλλαγή κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 6-12 μηνών.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα σταδιακών ανακτήσεων φάσης III

Συμμετέχοντες στη μελέτη	N=115
Αποτελέσματα χρωμογονικού ελέγχου Διάμεση τιμή, (Q1, Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,3 (1,8 - 2,6)
Αποτελέσματα ελέγχου ενός σταδίου Διάμεση τιμή, (Q1, Q3) (IU/dl / IU/kg)	2,2 (1,8 - 2,4)

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις *in vitro* μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, και βραχυπρόθεσμης τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων. Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων πέραν των 5 ημερών, μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, και μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Τέτοιες μελέτες δεν θεωρούνται ουσιαστικές λόγω της παραγωγής αντισωμάτων έναντι των ετερόλογων ανθρώπινων πρωτεϊνών στα ζώα. Επίσης, ο FVIII είναι μια ενδογενής πρωτεΐνη και δεν είναι γνωστή να προκαλεί οποιεσδήποτε καρκινογόνους επιδράσεις ή επιδράσεις στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Σακχαρόζη

Ιστιδίνη

Γλυκίνη

Χλωριούχο νάτριο

Χλωριούχο ασβέστιο

Πολυσορβικό 80

Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Μόνο τα παρεχόμενα σετ έγχυσης μπορούν να χρησιμοποιούνται για ανασύσταση και ένεση, γιατί μπορεί να υπάρξει αποτυχία της θεραπείας ως συνέπεια προσρόφησης του ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα πήξης VIII στις εσωτερικές επιφάνειες κάποιου εξοπλισμού έγχυσης.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

Η χημική και φυσική σταθερότητα εντός χρήσης μετά την ανασύσταση έχει καταδειχθεί για 3 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Μετά την ανασύσταση, από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιείται αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Μην ψύχετε μετά την ανασύσταση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο και την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εντός της συνολικής διάρκειας ζωής 30 μηνών, το προϊόν, όταν διατηρείται στο εξωτερικό κουτί του, μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία έως 25 °C για περιορισμένο χρονικό διάστημα 12 μηνών. Σε αυτή την περίπτωση, το προϊόν λήγει στο πέρας αυτής της δωδεκάμηνης περιόδου ή της ημερομηνίας λήξης στο φιαλίδιο του προϊόντος, όποιο συμβεί νωρίτερα. Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση

Κάθε συσκευασία Kovaltry περιλαμβάνει:

- ένα φιαλίδιο με κόνη (διαυγές γυάλινο τύπου I φιαλίδιο 10 mL με πώμα εισχώρησης από μίγμα αλογονοβουτυλιωμένου ελαστικού χρώματος γκρι και σφράγιση αλουμινίου)
- μια προγεμισμένη σύριγγα με 2,5 mL (για 250 IU, 500 IU και 1000 IU) ή 5 mL (για 2000 IU και 3000 IU) διαλύτη (διαυγής κύλινδρος από γυαλί τύπου I με πώμα εισχώρησης από μίγμα χλωροβουτυλιωμένου ελαστικού χρώματος γκρι)
- ένα ραβδοειδές έμβολο σύριγγας
- προσαρμογέα φιαλιδίου
- μία συσκευή φλεβοκέντησης

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Λεπτομερείς οδηγίες για την παρασκευή και χορήγηση περιέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης που παρέχεται με το Kovaltry.

Το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

Η κόνις Kovaltry θα πρέπει να ανασυσταθεί μόνο με τον παρεχόμενο διαλύτη (2,5 mL ή 5 mL ενέσιμου ύδατος) στην προγεμισμένη σύριγγα και τον προσαρμογέα φιαλιδίου. Για έγχυση, το προϊόν πρέπει να προετοιμάζεται υπό άσηπτες συνθήκες. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα είναι διαυγές. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιείτε το Kovaltry αν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολερότητα.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα αναρροφάται στη σύριγγα. Το Kovaltry πρέπει να ανασυσταθεί και να χορηγηθεί με τα παρεχόμενα τμήματα (προσαρμογέας φιαλιδίου, προγεμισμένη σύριγγα, σετ φλεβοκέντησης) της κάθε συσκευασίας.

Το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να διηθείται πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. Η διήθηση επιτυγχάνεται με χρήση του προσαρμογέα φιαλιδίου. Το σετ φλεβοκέντησης που παρέχεται με το προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη λήψη αίματος γιατί περιέχει φίλτρο στη γραμμή.

Για εφάπαξ χρήση μόνο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1076/002 - Kovaltry 250 IU - διαλύτης (2,5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (3 mL)
EU/1/15/1076/012 - Kovaltry 250 IU - διαλύτης (2,5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (5 mL)
EU/1/15/1076/004 - Kovaltry 500 IU - διαλύτης (2,5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (3 mL)
EU/1/15/1076/014 - Kovaltry 500 IU - διαλύτης (2,5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (5 mL)
EU/1/15/1076/006 - Kovaltry 1000 IU - διαλύτης (2,5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (3 mL)
EU/1/15/1076/016 - Kovaltry 1000 IU - διαλύτης (2,5 mL); προγεμισμένη σύριγγα 5 mL)
EU/1/15/1076/008 - Kovaltry 2000 IU - διαλύτης (5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (5 mL)
EU/1/15/1076/010 - Kovaltry 3000 IU - διαλύτης (5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (5 mL)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Φεβρουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
ΗΠΑ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για κατάθεση εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και οποιεσδήποτε μετέπειτα αναθεωρήσεις δημοσιεύονται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και παρεμβάσεις όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση να διεξαχθούν τα μετεγκριτικά μέτρα**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα ολοκληρώσει, μέσα στο δηλωμένο χρονοδιάγραμμα, τα εξής μέτρα:

Περιγραφή	Προθεσμία
Μετεγκριτική Μελέτη Αποτελεσματικότητας: Με σκοπό να ερευνηθεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Kovaltry σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία, ο ΚΑΚ θα καταθέσει τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης “13400 - Leopold Kids Part B”.	12/2022
Μετεγκριτική Μελέτη Αποτελεσματικότητας: Με σκοπό να ερευνηθεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Kovaltry, ο ΚΑΚ θα καταθέσει τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης “13400 - Leopold Kids extension”.	12/2022

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ - ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kovaltry 250 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 500 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 1000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 2000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 3000 IU κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
ανασυνδυσασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Το Kovaltry 250 IU περιέχει $(250 \text{ IU} / 2,5 \text{ mL}) = 100 \text{ IU octocog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.
Το Kovaltry 500 IU περιέχει $(500 \text{ IU} / 2,5 \text{ mL}) = 200 \text{ IU octocog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.
Το Kovaltry 1000 IU περιέχει $(1.000 \text{ IU} / 2,5 \text{ mL}) = 400 \text{ IU octocog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.
Το Kovaltry 2000 IU περιέχει $(2.000 \text{ IU} / 5 \text{ mL}) = 400 \text{ IU octocog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.
Το Kovaltry 3000 IU περιέχει $(3.000 \text{ IU} / 5 \text{ mL}) = 600 \text{ IU octocog alfa}$ ανά mL μετά την ανασύσταση.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Σακχαρόζη, ιστιδίνη, γλυκίνη, χλωριούχο νάτριο, χλωριούχο ασβέστιο, πολυσορβικό 80.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα. Προσαρμογέας φιαλιδίου

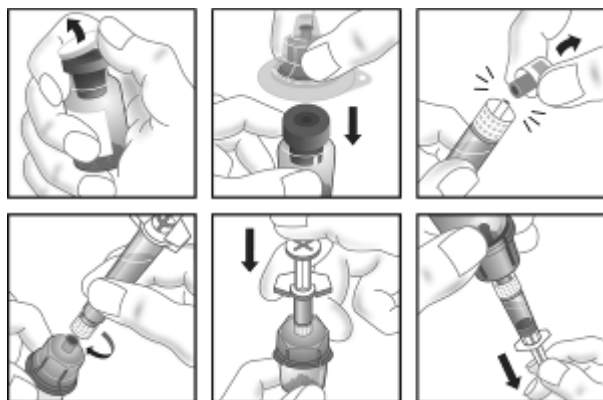
Προσαρμογέας φιαλιδίου:

1 φιαλίδιο με κόνι, 1 προγεμισμένη σύριγγα με ενέσιμο ύδωρ, 1 προσαρμογέας φιαλιδίου και 1 συσκευή φλεβοκέντησης.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση. Χορήγηση εφάπαξ δόσης μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Για ανασύσταση χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα φιαλιδίου διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.



6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

ΛΗΞΗ (Με το πέρας της δωδεκάμηνης περιόδου, εάν αποθηκευτεί σε θερμοκρασία έως 25 °C):.....
Μην το χρησιμοποιείτε μετά από αυτή την ημερομηνία.

Μπορεί να φυλαχθεί σε θερμοκρασίες έως και 25 °C για έως και 12 μήνες εντός της ημερομηνίας λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Σημειώστε τη νέα ημερομηνία λήξης στην εξωτερική συσκευασία.

Μετά την ανασύσταση, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 3 ωρών. Μην ψύχετε το προϊόν μετά την ανασύσταση.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο και την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1076/002 - Kovaltry 250 IU - διαλύτης (2,5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (3 mL)
EU/1/15/1076/012 - Kovaltry 250 IU- διαλύτης (2,5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (5 mL)
EU/1/15/1076/004 - Kovaltry 500 IU- διαλύτης (2,5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (3 mL)
EU/1/15/1076/014 - Kovaltry 500 IU - διαλύτης (2,5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (5 mL)
EU/1/15/1076/006 - Kovaltry 1000 IU - διαλύτης (2,5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (3 mL)
EU/1/15/1076/016 - Kovaltry 1000 IU - διαλύτης (2,5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (5 mL)
EU/1/15/1076/008 - Kovaltry 2000 IU - διαλύτης (5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (5 mL)
EU/1/15/1076/010 - Kovaltry 3000 IU - διαλύτης (5 mL); προγεμισμένη σύριγγα (5 mL)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Kovaltry 250
Kovaltry 500
Kovaltry 1000
Kovaltry 2000
Kovaltry 3000

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ-ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ
ΑΝΘΡΩΠΟ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΜΕ ΚΟΝΗ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kovaltry 250 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 500 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 1000 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 2000 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 3000 IU κόνις για ενέσιμο διάλυμα
ανασυνδρασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)
Ενδοφλέβια χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

250 IU (octocog alfa) (100 IU/ml μετά την ανασύσταση).
500 IU (octocog alfa) (200 IU/ml μετά την ανασύσταση).
1.000 IU (octocog alfa) (400 IU/ μετά την ανασύσταση).
2.000 IU (octocog alfa) (400 IU/ml μετά την ανασύσταση).
3.000 IU (octocog alfa) (600 IU/ml μετά την ανασύσταση).

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Bayer-Logo

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΜΕ ΕΝΕΣΙΜΟ ΥΔΩΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ενέσιμο ύδωρ

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2,5 mL [για την ανασύσταση των περιεκτικότητων 250/500/1.000 IU]

5 mL [για την ανασύσταση των περιεκτικότητων 2.000/3.000 IU]

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Kovaltry 250 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 500 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 1000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 2000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Kovaltry 3000 IU Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα
Ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειασθεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Kovaltry και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Kovaltry
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kovaltry
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Kovaltry
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Kovaltry και ποια είναι η χρήση του

Το Kovaltry είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII, που ονομάζεται επίσης octocog alfa. Το Kovaltry παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδυασμού χωρίς την προσθήκη συστατικών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης κατά την παραγωγική διαδικασία. Ο παράγοντας VIII είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται φυσικά στο αίμα και βοηθά στην πήξη του.

Το Kovaltry χρησιμοποιείται για τη θεραπεία και την πρόληψη αιμορραγιών σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά όλων των ηλικιών με αιμορροφιλία A (συγγενής έλλειψη παράγοντα VIII).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Kovaltry

Μην χρησιμοποιήσετε το Kovaltry

- σε περίπτωση αλλεργίας στο octocog alfa ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 και τέλος παραγράφου 2).
- σε περίπτωση αλλεργίας σε πρωτεΐνες ποντικού ή κρικητού.

Μην χρησιμοποιήσετε το Kovaltry εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας. Αν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Kovaltry και απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν:

- αισθανθείτε σφίξιμο στο στήθος, ζάλη (συμπεριλαμβανομένου όταν σηκώνεστε μετά από κάθισμα ή κατάκλυση), παρουσιάσετε κνίδωση, εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση), συριγμό ή αισθάνεστε άρρωστος/η ή αίσθημα λιποθυμίας. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σπάνιας, σοβαρής, ξαφνικής αλλεργικής αντίδρασης (μια αναφυλακτική αντίδραση) στο Kovaltry. Εάν αυτό συμβεί, **σταματήστε αμέσως τη χορήγηση του προϊόντος** και αναζητήστε ιατρική συμβουλή.
- η αιμορραγία σας δεν ελέγχεται με τη συνηθισμένη σας δόση του Kovaltry. Ο σχηματισμός αναστολέων (αντισωμάτων) είναι μια γνωστή επιπλοκή που μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με όλα τα φάρμακα που περιέχουν Παράγοντα VIII. Αυτοί οι αναστολείς, ειδικά σε υψηλά επίπεδα, δεν επιτρέπουν στη θεραπεία να λειτουργήσει σωστά και εσείς ή το παιδί σας θα παρακολουθείτε προσεκτικά για τυχόν ανάπτυξη αυτών των αναστολέων. Εάν η αιμορραγία σας ή αιμορραγία του παιδιού σας δεν ελέγχεται με το Kovaltry, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.
- έχετε προηγουμένως αναπτύξει αναστολείς του παράγοντα VIII σε διαφορετικό προϊόν. Εάν αλλάζετε θεραπεία με άλλα προϊόντα παράγοντα VIII, μπορεί να βρίσκεστε σε κίνδυνο επανεμφάνισης του αναστολέα σας.
- γνωρίζετε ότι έχετε καρδιακή πάθηση ή διατρέχετε κίνδυνο για καρδιακή πάθηση.
- χρειάζεστε συσκευή κεντρικής φλεβικής πρόσβασης (CVAD) για τη χορήγηση του Kovaltry. Μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο επιπλοκών σχετιζόμενων με CVAD συμπεριλαμβανομένων τοπικών λοιμώξεων, εισόδου βακτηρίων στο αίμα (βακτηραιμία) και σχηματισμού θρόμβου αίματος στο αιμοφόρο αγγείο (θρόμβωση) στο οποίο είναι τοποθετημένος ο καθετήρας.

Άλλα φάρμακα και Kovaltry

Ενημερώστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Παιδιά και έφηβοι

Οι παρατιθέμενες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις εφαρμόζονται σε ασθενείς όλων των ηλικιών, ενήλικες και παιδιά.

Κύηση και θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες εμπειρίες με τη χρήση προϊόντων παράγοντα VIII κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας δεδομένου ότι η αιμορροφιλία A εμφανίζεται σπάνια σε γυναίκες. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Το Kovaltry δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τη γονιμότητα σε άνδρες ή γυναίκες ασθενείς, καθώς η δραστική ουσία απαντάται φυσικά στο σώμα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αν αισθανθείτε ζάλη ή άλλα συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητά σας να συγκεντρώνεστε και να αντιδράτε, μην οδηγείτε ή μη χρησιμοποιείτε μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσει η αντίδραση.

Το Kovaltry περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά δόση, συνεπώς θεωρείται ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Καταγραφή

Συνιστάται κάθε φορά που χρησιμοποιείτε το Kovaltry να σημειώνετε το όνομα καθώς και τον αριθμό παρτίδας του προϊόντος.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kovaltry

Η θεραπεία με το Kovaltry πρέπει να ξεκινάει από έναν γιατρό που είναι έμπειρος στη φροντίδα ασθενών με αιμορροφιλία Α. Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά όπως περιγράφεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ή σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Θεραπεία της αιμορραγίας

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση του φαρμάκου αυτού και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε ώστε να φτάσετε στο απαραίτητο επίπεδο παράγοντα VIII στο αίμα σας. Ο γιατρός θα πρέπει πάντα να προσαρμόζει τη δόση και τη συχνότητα της χορήγησης ανάλογα με τις εξατομικευμένες ανάγκες σας. Πόσο Kovaltry θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε καθώς και πόσο συχνά θα πρέπει να το χρησιμοποιείτε εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως:

- το βάρος σας
- τη σοβαρότητα της αιμορροφιλίας σας
- πού είναι η αιμορραγία και πόσο σοβαρή είναι
- αν έχετε αναστολείς, και πόσο υψηλός είναι ο τίτλος αναστολέων
- το επίπεδο του παράγοντα VIII που απαιτείται.

Πρόληψη της αιμορραγίας

Εάν χρησιμοποιείτε το Kovaltry για την πρόληψη μιας αιμορραγίας (προφύλαξη), ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση για σας. Η δόση θα είναι συνήθως στη περιοχή των 20 έως 40 IU octocog alfa ανά kg βάρους σώματος, ενίομενη δύο ή τρεις φορές την εβδομάδα. Πάντως, σε ορισμένες περιπτώσεις, ειδικά για νεότερους ασθενείς, μπορεί να απαιτηθούν βραχύτερα διαστήματα δόσεων ή υψηλότερες δόσεις.

Εργαστηριακοί έλεγχοι

Συνιστάται έντονα να διενεργούνται οι κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι στο πλάσμα σας σε κατάλληλα διαστήματα, ώστε να διασφαλισθεί ότι έχουν επιτευχθεί και διατηρούνται επαρκή επίπεδα παράγοντα VIII. Ιδιαίτερα για σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, πρέπει να διενεργείται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπείας αντικατάστασης με τη βοήθεια αναλύσεων για την πηκτικότητα του αίματος.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το Kovaltry μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά όλων των ηλικιών. Μπορεί να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις στα παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή συχνότερες ενέσεις απ' ότι στους ενήλικες.

Ασθενείς με αναστολείς

Εάν σας είπε ο γιατρός σας ότι έχετε αναπτύξει αναστολείς του παράγοντα VIII, ενδέχεται να χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Kovaltry για να ελεγχθεί η αιμορραγία. Εάν η δόση αυτή δεν ελέγξει την αιμορραγία σας, ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο να σας δώσει άλλο προϊόν.

Μιλήστε με το γιατρό σας εάν επιθυμείτε περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με αυτό.

Μην αυξήσετε τη δόση του Kovaltry για να ελέγξετε την αιμορραγία σας, χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Διάστημα χορήγησης

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο συχνά και σε ποια διαστήματα θα πρέπει να χορηγείται αυτό το φάρμακο.

Συνήθως, η θεραπεία με Kovaltry για την αιμορροφιλία θα πρέπει να δίνεται εφ' όρου ζωής.

Πώς δίνεται το Kovaltry

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για έγχυση μέσα σε μια φλέβα σε διάστημα 2 έως 5 λεπτών, ανάλογα με τον συνολικό όγκο και το επίπεδο άνεσής σας, και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μέσα σε 3 ώρες μετά την προετοιμασία του διαλύματος.

Πώς προετοιμάζεται το Kovaltry για χορήγηση

Χρησιμοποιήστε μόνο τα είδη που παρέχονται σε κάθε συσκευασία αυτού του φαρμάκου (προσαρμογέας φιαλιδίου, προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει διαλύτη και συσκευή φλεβοκέντησης). Εάν τα παρεχόμενα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Εάν κάποιο μέρος της συσκευασίας είναι ανοιγμένο ή κατεστραμμένο, μην το χρησιμοποιήσετε.

Πρέπει να διηθήσετε το ανασυσταθέν προϊόν πριν από τη χορήγηση για να αφαιρεθεί τυχόν σωματιδιακή ύλη από το διάλυμα. **Διηθείτε χρησιμοποιώντας τον προσαρμογέα φιαλιδίου.**

Μη χρησιμοποιήσετε το παρεχόμενο σετ φλεβοκέντησης για τη λήψη αίματος διότι περιέχει ένα φίλτρο εντός της γραμμής.

Αυτό το φάρμακο **δεν** θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα διαλύματα για έγχυση. Μην χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολερά. Ακολουθήστε τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας προσεκτικά και χρησιμοποιήστε τις **λεπτομερείς οδηγίες για ανασύσταση και χορήγηση που παρέχονται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Kovaltry από την κανονική

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας με τον ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII. Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Kovaltry από αυτήν που πρέπει, ενημερώστε το γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Kovaltry

- Χορηγήστε την επόμενη δόση σας αμέσως και συνεχίστε ανά τακτικά διαστήματα, όπως σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας.
- Μην χρησιμοποιήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Kovaltry

Μην σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Kovaltry χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο **σοβαρές** ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **αλλεργικές αντιδράσεις** ή αναφυλακτικό σοκ (μια όχι συχνή, σοβαρή αλλεργική αντίδραση που επηρεάζει την αρτηριακή πίεση και την αναπνοή). Εάν παρουσιαστούν αλλεργικές ή αναφυλακτικές αντιδράσεις, **σταματήστε την ένεση/έγχυση αμέσως και μιλήστε άμεσα με το γιατρό σας**. Οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα **κατά τη διάρκεια της ένεσης/έγχυσης** μπορεί να είναι έγκαιρη προειδοποίηση για αλλεργικές και αναφυλακτικές αντιδράσεις:

- σφίξιμο στο στήθος/γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- ζαλάδα
- ήπια υπόταση (ηπίως μειωμένη αρτηριακή πίεση, που πιθανά να σας προκαλέσει αίσθημα λιποθυμίας όταν στέκεστε)
- ναυτία

Για τα παιδιά που δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με φάρμακα Παράγοντα VIII, μπορεί να σχηματιστούν αντισώματα αναστολέων (βλ. παράγραφο 2) πολύ συχνά (περισσότεροι από 1 στους 10 ασθενείς). Για ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με Παράγοντα VIII (περισσότερες από 150 ημέρες θεραπείας), μπορεί να σχηματιστούν αντισώματα αναστολέων (βλέπε παράγραφο 2) όχι συχνά (λιγότεροι από 1 στους 100 ασθενείς). Εάν συμβεί αυτό, το φάρμακό σας μπορεί να πάψει να λειτουργεί σωστά και μπορεί να παρουσιάσετε επίμονη αιμορραγία. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με το γιατρό σας.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 χρήστες):

- διογκωμένοι λεμφαδένες (πρήξιμο κάτω από το δέρμα του λαιμού, της μασχάλης ή της βουβωνικής χώρας)
- αίσθημα παλμών (αισθάνεστε την καρδιά σας να χτυπά δυνατά, γρήγορα ή ακανόνιστα)
- γρήγορος καρδιακός παλμός
- στομαχικός πόνος ή δυσφορία
- δυσπεψία
- πυρετός
- θωρακικός πόνος ή δυσφορία
- τοπικές αντιδράσεις εκεί όπου εγχύσατε το φάρμακο (π.χ. αιμορραγία κάτω από το δέρμα, έντονος κνησμός, οίδημα, αίσθημα καψίματος, παροδικό κοκκίνισμα)
- πονοκέφαλος
- ζαλάδα
- πρόβλημα με τον ύπνο
- εξάνθημα/εξάνθημα με φαγούρα

Όχι συχνές:

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 χρήστες

- αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ξαφνικής αλλεργικής αντίδρασης
- δυσγευσία (παράξενη γεύση)
- κνίδωση (εξάνθημα με φαγούρα)
- έξαψη (κοκκίνισμα του προσώπου)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Kovaltry

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φάρμακο στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25 °C) για μία περιορισμένη περίοδο έως 12 μηνών όταν το φυλάσσετε στο εξωτερικό κουτί του. Εάν διατηρείτε αυτό το φάρμακο σε θερμοκρασία δωματίου, το προϊόν λήγει μετά από 12 μήνες ή στην ημερομηνία λήξης, εάν αυτό συμβεί νωρίτερα.

Η νέα ημερομηνία λήξης θα πρέπει να σημειώνεται στην εξωτερική συσκευασία.

Μην ψύχετε το διάλυμα μετά την ανασύσταση. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 3 ωρών.

Αυτό το προϊόν είναι για εφάπαξ χρήση μόνο. Υπόλοιπο μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Να **μη** χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στα κουτιά. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να **μη** χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή θολεροτήτα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kovaltry

Κόνις

Η **δραστική** ουσία είναι ανθρώπινος παράγοντας πήξης VIII (octocog alfa). Κάθε φιαλίδιο Kovaltry περιέχει ονομαστικά 250, 500, 1.000, 2.000 ή 3.000 IU octocog alfa.

Τα **άλλα** συστατικά είναι σακχαρόζη, ιστιδίνη, γλυκίνη, χλωριούχο νάτριο, χλωριούχο ασβέστιο, πολυσορβικό 80 (βλ. τέλος της παραγράφου 2).

Διαλύτης

Ενέσιμο ύδωρ.

Εμφάνιση του Kovaltry και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Kovaltry παρέχεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα και είναι μια ξηρή λευκή έως ελαφρώς κίτρινη κόνη ή συμπαγής μάζα. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα είναι διαυγές.

Κάθε συσκευασία Kovaltry περιλαμβάνει φιαλίδιο και μία προγεμισμένη σύριγγα με ξεχωριστό έμβολο καθώς επίσης και μία συσκευή φλεβοκέντησης (για έγχυση σε μία φλέβα). Εξαρτήματα για την ανασύσταση και τη χορήγηση παρέχονται με κάθε συσκευασία αυτού του φαρμάκου.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παραγωγός
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom


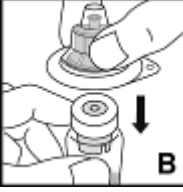

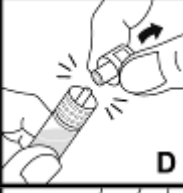

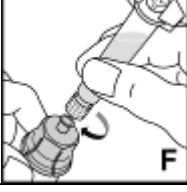
Bayer plc
Tel: +44-(0)118 206 3000

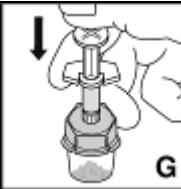
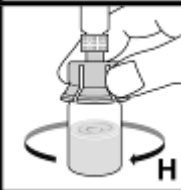
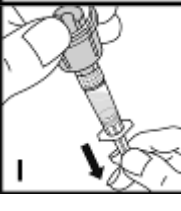
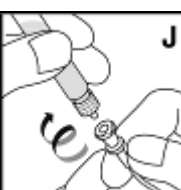
Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Λεπτομερείς οδηγίες για την ανασύσταση και χορήγηση του Kovaltry χρησιμοποιώντας το φιαλίδιο με προσαρμογέα φιαλιδίου:

Θα χρειαστείτε τολύπια αλκοόλης, επιθέματα γάζας και έμπλαστρα. Αυτά τα είδη δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία του Kovaltry

1.	Πλύνετε τα χέρια σας καλά χρησιμοποιώντας σαπούνι και ζεστό νερό.	
2.	Θερμάνετε ένα κλειστό φιαλίδιο και μια σύριγγα μέσα στα χέρια σας σε μια άνετη θερμοκρασία (να μην υπερβαίνει τους 37 °C).	
3.	Απομακρύνετε το προστατευτικό πώμα από το φιαλίδιο (A) και σκουπίστε το ελαστικό πώμα εισχώρησης στο φιαλίδιο με ένα τολύπιο αλκοόλης και αφήστε το να στεγνώσει με τον αέρα πριν τη χρήση.	
4.	Τοποθετήστε το φιαλίδιο προϊόντος σε μία σταθερή, μη ολισθηρή επιφάνεια. Αφαιρέστε το χάρτινο κάλυμμα από την πλαστική θήκη του προσαρμογέα φιαλιδίου. Μην αφαιρέσετε τον προσαρμογέα από την πλαστική θήκη. Κρατώντας τη θήκη προσαρμογέα, τοποθετήστε επάνω από το φιαλίδιο προϊόντος και πιέστε σταθερά προς τα κάτω (B). Ο προσαρμογέας θα κουμπώσει επάνω στο πώμα του φιαλιδίου. Μην αφαιρέσετε τη θήκη προσαρμογέα στο σημείο αυτό.	
5.	Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα με ενέσιμο ύδωρ όρθια, πιάστε το ραβδοειδές έμβολο σύμφωνα με το διάγραμμα και προσαρτήστε τη ράβδο στρέφοντάς την σταθερά με τη φορά του ρολογιού μέσα στο κοχλιωτό πώμα εισχώρησης (C).	
6.	Κρατώντας τη σύριγγα από τον κύλινδρο, αποσπάστε το πώμα της σύριγγας από το άκρο (D). Μην αγγίζετε το άκρο της σύριγγας με το χέρι σας ή οποιαδήποτε άλλη επιφάνεια. Θέστε τη σύριγγα κατά μέρος για μελλοντική χρήση.	
7.	Τώρα αφαιρέστε και απορρίψτε τη θήκη προσαρμογέα (E).	
8.	Προσαρτήστε την προγεμισμένη σύριγγα στον κοχλιωτό προσαρμογέα φιαλιδίου στρέφοντας με τη φορά του ρολογιού (F).	

<p>9. Χορηγήστε το αραιωτικό αργά, πιέζοντας το ραβδοειδές έμβολο προς τα μέσα (G).</p>	
<p>10. Περιστρέψτε το φιαλίδιο απαλά μέχρι να διαλυθεί όλο το υλικό (H). Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Βεβαιωθείτε ότι η κόνις διαλύθηκε εντελώς. Ελέγξτε οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μη χρησιμοποιείτε διαλύματα που περιέχουν ορατά σωματίδια ή είναι θολά.</p>	
<p>11. Κρατήστε το φιαλίδιο όρθιο πάνω από τον προσαρμογέα φιαλιδίου και τη σύριγγα (I). Γεμίστε τη σύριγγα, τραβώντας το έμβολο προς τα έξω, αργά και ήρεμα. Βεβαιωθείτε ότι όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου μεταφέρθηκε στη σύριγγα. Κρατήστε τη σύριγγα σε όρθια θέση και σπρώξτε το έμβολο μέχρι να αφαιρεθεί πλήρως ο αέρας από τη σύριγγα.</p>	
<p>12. Εφαρμόστε μια αιμοστατική ταινία στο χέρι σας.</p>	
<p>13. Καθορίστε το σημείο της ένεσης και καθαρίστε το δέρμα με ένα τολύπιο αλκοόλης.</p>	
<p>14. Τρυπήστε τη φλέβα και στερεώστε τη συσκευή φλεβοκέντησης με ένα έμπλαστρο.</p>	
<p>15. Κρατώντας τον προσαρμογέα φιαλιδίου στη θέση του, αφαιρέστε τη σύριγγα από τον προσαρμογέα φιαλιδίου (ο τελευταίος πρέπει να παραμείνει προσαρτημένος στο φιαλίδιο). Συνδέστε τη σύριγγα στη συσκευή φλεβοκέντησης και βεβαιωθείτε, ότι δεν εισέρχεται αίμα στη σύριγγα (J).</p>	
<p>16. Αφαιρέστε την αιμοστατική ταινία.</p>	
<p>17. Χορηγήστε με ένεση το διάλυμα ενδοφλεβίως για 2 έως 5 λεπτά, προσέχοντας τη θέση της βελόνας. Η ταχύτητα της έγχυσης πρέπει να βασίζεται στην άνεσή σας, αλλά δεν πρέπει να είναι γρηγορότερη από 2 ml ανά λεπτό.</p>	
<p>18. Εάν απαιτείται χορήγηση επιπλέον δόσης, χρησιμοποιήστε μία νέα σύριγγα με προϊόν που έχει ανασυσταθεί όπως περιγράφεται παραπάνω.</p>	
<p>19. Εάν δεν απαιτείται επιπλέον δόση, αφαιρέστε τη συσκευή φλεβοκέντησης και τη σύριγγα. Κρατήστε ένα τολύπιο σφικτά πάνω στο σημείο της ένεσης με τον βραχίονα προτεταμένο για περίπου 2 λεπτά. Τέλος, εφαρμόστε έναν επίδεσμο με μικρή πίεση στο σημείο της ένεσης και δείτε εάν είναι απαραίτητο ένα έμπλαστρο.</p>	