

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

KOVALTRY 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable (adaptateur pour flacon),	h1076n006
KOVALTRY 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable (adaptateur pour flacon),	h1076n007
KOVALTRY 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable (adaptateur pour flacon),	h1076n008
KOVALTRY 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable (adaptateur pour flacon),	h1076n009
KOVALTRY 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable (adaptateur pour flacon),	h1076n010

2016/02/18 (source = EU), bis

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient nominalement 250/500/1 000/2 000/3 000 UI de facteur VIII de coagulation humain.

- Un mL de Kovaltry 250 UI contient approximativement 100 UI (250 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de Kovaltry 500 UI contient approximativement 200 UI (500 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de Kovaltry 1000 UI contient approximativement 400 UI (1 000 UI / 2,5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de Kovaltry 2000 UI contient approximativement 400 UI (2 000 UI / 5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.
- Un mL de Kovaltry 3000 UI contient approximativement 600 UI (3 000 UI / 5 mL) de facteur VIII de coagulation humain recombinant (DCI : octocog alfa) après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables.

L'activité (UI) est déterminée à l'aide d'un test chromogène, selon la Pharmacopée européenne. L'activité spécifique de Kovaltry est d'environ 4 000 UI/mg de protéines.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable (adaptateur pour flacon)

Poudre : solide, blanche à légèrement jaune.
Solvant : eau pour préparations injectables, solution incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

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

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

Traitement à la demande

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

La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

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

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

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

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

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

Prophylaxie

Pour le traitement prophylactique à long-terme des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, la posologie usuelle chez les patients adolescents (âgés de 12 ans et plus) et adultes est de 20 à 40 UI de Kovaltry par kg de poids corporel, administrée deux à trois fois par semaine. Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Patients non préalablement traités

La sécurité et l'efficacité de Kovaltry chez les patients non préalablement traités n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles.

Population pédiatrique

Une étude de sécurité et d'efficacité a été réalisée chez des enfants âgés de 0 à 12 ans (voir rubrique 5.1) ; les données disponibles sont limitées chez les enfants âgés de moins de 1 an. Les doses prophylactiques recommandées sont de 20 à 50 UI/kg deux à trois fois par semaine ou un jour sur deux, selon les besoins de chaque enfant. Pour les adolescents âgés de plus de 12 ans, la posologie recommandée est la même que chez l'adulte.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec Kovaltry.

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

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

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

Inhibiteurs

La formation d'anticorps neutralisant (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont quantifiés en Unités Bethesda (UB) par mL de plasma par le test Bethesda modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé entre autres, à l'exposition au facteur VIII et aux facteurs génétiques ; ce risque étant le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.

Des cas de réapparition d'inhibiteurs (faible titre) ont été observés après le remplacement d'un facteur VIII par un autre chez des patients préalablement traités présentant plus de 100 jours d'exposition et des antécédents de développement d'inhibiteurs. Il est donc recommandé de surveiller attentivement les patients suite à un changement de traitement afin de détecter l'apparition d'inhibiteurs.

En général, tous les patients traités par des facteurs VIII de coagulation doivent être surveillés attentivement par un suivi clinique et des examens biologiques appropriés afin de dépister le développement d'inhibiteurs.

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

Événements cardiovasculaires

Les patients hémophiles présentant des facteurs de risque ou des affections cardiovasculaires sont exposés au même risque de survenue d'événements cardiovasculaires que les patients non hémophiles lorsque la coagulation a été normalisée à l'aide d'un traitement par FVIII. Après administration, l'augmentation du taux de FVIII peut exposer les patients au même risque d'occlusion vasculaire ou d'infarctus du myocarde que les patients non hémophiles, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients doivent donc bénéficier d'un bilan des facteurs de risque cardiovasculaire.

Complications liées au cathéter

Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte. Ces complications n'ont pas été associées au produit lui-même.

Traçabilité

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

Population pédiatrique

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

Teneur en sodium

Pour les dosages de 250/500/1 000 UI :

Après reconstitution, ce médicament contient 0,081 mmol de sodium par flacon de solution reconstituée (soit 1,86 mg par flacon). Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour les dosages de 2 000/3 000 UI :

Après reconstitution, ce médicament contient 0,156 mmol de sodium par flacon de solution reconstituée (soit 3,59 mg par flacon). Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

Les patients atteints d'hémophilie A peuvent développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur VIII. L'apparition de ce type d'inhibiteurs se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau présenté ci-dessous est établi conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés). Les fréquences ont été estimées d'après la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

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

Classification MedDRA Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie	Fréquent
Affections cardiaques	Palpitations, tachycardie sinusale	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, gêne abdominale, dyspepsie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie, gêne thoracique, réactions au site d'injection*	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées, sensations vertigineuses	Fréquent
	Dysgueusie	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Insomnies	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruption cutanée**, dermite allergique	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Peu fréquent

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

** éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption prurigineuse

Description de certains effets indésirables :

Immunogénicité

L'immunogénicité de Kovaltry a été évaluée chez des patients préalablement traités. Au cours des essais cliniques menés avec Kovaltry chez environ 200 patients pédiatriques et adultes atteints d'hémophilie A sévère (FVIII < 1 %) et préalablement exposés à des concentrés de facteur VIII pendant 50 journées d'exposition ou plus, aucune apparition d'inhibiteurs n'a été observée.

Population pédiatrique

Au cours des études cliniques réalisées chez 71 patients pédiatriques préalablement traités, la fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants ont été similaires à celles observées chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Kovaltry ne contient pas de facteur von Willebrand.

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité cliniques

Contrôle et prévention des hémorragies

Deux études croisées, randomisées, non contrôlées, multicentriques, en ouvert, ont été menées chez des adultes/adolescents préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère (< 1 %), ainsi qu'une étude multicentrique, non contrôlée, en ouvert, chez des enfants âgés de < 12 ans préalablement traités atteints d'hémophilie A sévère.

Au total, 204 sujets ont été inclus dans le programme d'essais cliniques, dont 153 sujets âgés de ≥ 12 ans et 51 sujets âgés de < 12 ans. Globalement, 140 sujets ont été traités pendant au moins 12 mois, dont 55 sur une durée médiane de 24 mois.

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

	Jeunes enfants (0 < 6 ans)	Grands enfants (6 < 12 ans)	Adolescents et adultes 12 - 65 ans			Total
			Étude 1	Étude 2 Doses reçues 2 x/sem.	Étude 2 Doses reçues 3 x/sem.	
Participants à l'étude	25	26	62	28	31	172
Dose/injection en prophylaxie, UI/kg de PC médiane (min, max)	36 UI/kg (21 ; 58 UI/kg)	32 UI/kg (22 ; 50 UI/kg)	31 UI/kg (21 ; 43 UI/kg)	30 UI/kg (21 ; 34 UI/kg)	37 UI/kg (30 ; 42 UI/kg)	32 UI/kg (21 ; 58 UI/kg)
TAS – tous les saignements (médiane, Q1, Q3)	2,0 (0,0 ; 6,0)	0,9 (0,0 ; 5,8)	1,0 (0,0 ; 5,1)	4,0 (0,0 ; 8,0)	2,0 (0,0 ; 4,9)	2,0 (0,0 ; 6,1)
Dose/injection pour le traitement des hémorragies Médiane (min ; max)	39 UI/kg (21 ; 72 UI/kg)	32 UI/kg (22 ; 50 UI/kg)	29 UI/kg (13 ; 54 UI/kg)	28 UI/kg (19 ; 39 UI/kg)	31 UI/kg (21 ; 49 UI/kg)	31 UI/kg (13 ; 72 UI/kg)
Taux de succès*	92,4 %	86,7 %	86,3 %	95,0 %	97,7 %	91,4 %

TAS = taux annualisé de saignements

Q1 = premier quartile ; Q3 = troisième quartile

PC = poids corporel

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

* D'après les estimations du modèle pharmacocinétique de population

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Saccharose
Histidine
Glycine
Chlorure de sodium
Chlorure de calcium
Polysorbate 80

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

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

6.3 Durée de conservation

30 mois

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

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

Ne pas réfrigérer après reconstitution.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

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

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

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

Chaque boîte de Kovaltry contient :

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Le médicament reconstitué est une solution limpide et incolore.

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

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

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

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

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

Pour usage unique seulement.

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

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

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1076/002 - Kovaltry 250 UI
EU/1/15/1076/004 - Kovaltry 500 UI
EU/1/15/1076/006 - Kovaltry 1000 UI
EU/1/15/1076/008 - Kovaltry 2000 UI
EU/1/15/1076/010 - Kovaltry 3000 UI

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

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

Bayer HealthCare LLC
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Etude d’efficacité post-autorisation: Afin d’explorer la sécurité et l’efficacité de Kovaltry chez les patients non préalablement traités, le titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats de l’étude en cours “13400 – Leopold Kids Part B”	12/2018
Etude d’efficacité post-autorisation: Afin d’explorer la sécurité et l’efficacité de Kovaltry à long terme, le titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats de l’étude en cours “13400 – Leopold Kids extension”	12/2020

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

NATURE /TYPE – POUR L'ADAPTATEUR POUR FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa)

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

Kovaltry 250 UI contient (250 UI / 2,5 mL) = 100 UI d'octocog alpha par mL après reconstitution.
Kovaltry 500 UI contient (500 UI / 2,5 mL) = 200 UI d'octocog alpha par mL après reconstitution.
Kovaltry 1000 UI contient (1 000 UI / 2,5 mL) = 400 UI d'octocog alpha par mL après reconstitution.
Kovaltry 2000 UI contient (2 000 UI / 5 mL) = 400 UI d'octocog alpha par mL après reconstitution.
Kovaltry 3000 UI contient (3 000 UI / 5 mL) = 600 UI d'octocog alpha par mL après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose, histidine, glycine, chlorure de sodium, chlorure de calcium, polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable. Adaptateur pour flacon

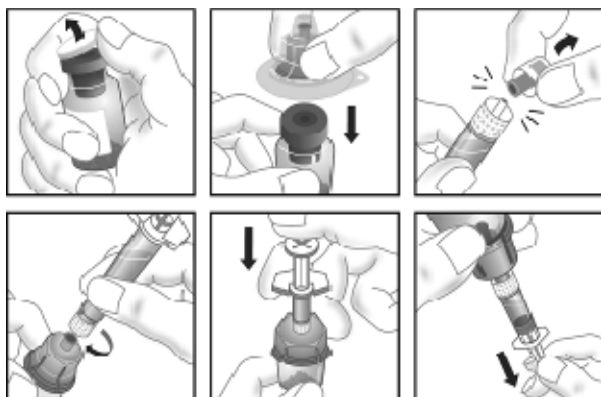
Adaptateur pour flacon :

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

Pour la reconstitution à l'aide de l'adaptateur pour flacon, lire attentivement la notice avant utilisation.



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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

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

Ne pas utiliser après cette date.

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

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

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

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

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

Toute solution non utilisée doit être jetée.

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

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Allemagne

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1076/002 – Kovaltry 250 UI
EU/1/15/1076/004 – Kovaltry 500 UI
EU/1/15/1076/006 – Kovaltry 1000 UI
EU/1/15/1076/008 – Kovaltry 2000 UI
EU/1/15/1076/010 – Kovaltry 3000 UI

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kovaltry 250
Kovaltry 500
Kovaltry 1000
Kovaltry 2000
Kovaltry 3000

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

FLACON AVEC POUDRE POUR SOLUTION INJECTABLE

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

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

Facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa)

Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

250 UI (octocog alfa) (100 UI/mL après reconstitution).
500 UI (octocog alfa) (200 UI/mL après reconstitution).
1 000 UI (octocog alfa) (400 UI/mL après reconstitution).
2 000 UI (octocog alfa) (400 UI/mL après reconstitution).
3 000 UI (octocog alfa) (600 UI/mL après reconstitution).

6. AUTRES

Bayer-Logo

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

FLACON AVEC EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES

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

Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

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

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

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

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

Que contient cette notice ?

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

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

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

Kovaltry est utilisé pour le traitement et la prévention des saignements chez les adultes, les adolescents et les enfants de tous âges présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

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

N'utilisez jamais Kovaltry

- si vous êtes allergique à l'octocog alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 et à la fin de la rubrique 2).
- si vous êtes allergique aux protéines de hamster ou de souris.

N'utilisez pas Kovaltry si vous êtes concerné(e) par l'une des situations ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Faites attention avec Kovaltry et adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si :

- vous présentez une oppression dans la poitrine, des sensations vertigineuses (y compris lorsque vous vous levez d'une position assise ou allongée), des éruptions urticariennes, des éruptions cutanées avec démangeaisons (urticaire), une respiration sifflante ou des nausées ou malaises. Ces symptômes peuvent être les signes d'une réaction allergique rare, soudaine et sévère (un choc anaphylactique) à Kovaltry. S'ils apparaissent, **arrêtez immédiatement l'administration du produit** et consultez votre médecin.
- votre saignement n'est pas contrôlé avec votre dose habituelle de Kovaltry. Si cela se produit, consultez votre médecin immédiatement. Vous pouvez avoir développé un inhibiteur du facteur VIII et votre médecin peut effectuer des tests pour le confirmer. Les inhibiteurs du facteur VIII sont des anticorps dans le sang qui inactivent le facteur VIII que vous prenez et peuvent diminuer son efficacité à empêcher et contrôler les saignements. L'apparition de tels anticorps est une complication connue du traitement de l'hémophilie A.
- vous avez antérieurement développé des inhibiteurs anti-facteur VIII avec un autre produit. Si vous changez de facteur VIII, vous êtes susceptible d'être à risque de voir réapparaître votre inhibiteur.
- vous avez été informé(e) que vous aviez une maladie du cœur ou un risque de maladie du cœur.
- la mise en place d'un dispositif d'accès veineux central (ex : cathéter) est nécessaire pour l'administration de Kovaltry. Vous pouvez être exposé(e) à un risque de complications liées à l'utilisation de ce cathéter, notamment la survenue d'infections locales, la présence de bactéries dans le sang (bactériémie) ou la formation d'un caillot de sang dans le vaisseau sanguin où a été placé le cathéter (thrombose).

Autres médicaments et Kovaltry

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Enfants et adolescents

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

Grossesse et allaitement

Nous ne disposons d'aucune expérience de l'utilisation des produits à base de facteur VIII pendant la grossesse et l'allaitement car l'hémophilie A est rare chez la femme. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Kovaltry contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, et il est donc considéré comme essentiellement « sans sodium ».

Traçabilité

Il est recommandé, à chaque fois que vous utilisez Kovaltry, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du produit.

3. Comment utiliser Kovaltry ?

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

Traitement des saignements

Votre médecin calculera la dose de médicament et la fréquence à laquelle vous devez le prendre pour atteindre le taux d'activité en facteur VIII nécessaire. Votre médecin devra toujours ajuster la dose et la fréquence d'administration en fonction de vos besoins individuels. La dose de Kovaltry que vous devez utiliser et la fréquence d'administration dépendent de nombreux facteurs tels que :

- votre poids ;
- la sévérité de votre hémophilie ;
- le site et l'importance du saignement ;
- la présence éventuelle d'un inhibiteur et son titre ;
- le taux de facteur VIII souhaité.

Prévention des saignements

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

Examens biologiques

Il est fortement recommandé de pratiquer les examens biologiques appropriés à intervalles réguliers afin de vérifier que le taux plasmatique souhaité de facteur VIII a été atteint et se maintient. En cas d'intervention chirurgicale majeure tout particulièrement, un contrôle minutieux du traitement substitutif doit être réalisé à l'aide des tests de coagulation.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

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

Cas des patients avec inhibiteurs

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

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

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

Durée du traitement

Votre médecin vous indiquera combien de fois et à quels intervalles ce médicament doit être administré.

Habituellement, le traitement de l'hémophilie par Kovaltry doit être administré durant toute la vie.

Comment administrer Kovaltry

Ce médicament est destiné à l'injection dans une veine sur 2 à 5 minutes selon le volume total et votre niveau de confort et doit être utilisé dans les 3 heures après reconstitution.

Comment préparer Kovaltry pour l'administration

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

Vous devez filtrer le produit reconstitué avant administration afin d'éliminer d'éventuelles particules présentes dans la solution. **Vous effectuez la filtration en utilisant l'adaptateur pour flacon.**

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

Ce médicament **ne doit pas** être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion. Suivez attentivement les indications données par votre médecin et utilisez les **instructions détaillées pour la reconstitution et l'administration présentées à la fin de cette notice.**

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

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

Si vous avez utilisé plus de Kovaltry que vous n'auriez dû, informez votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Kovaltry

- Procédez immédiatement à l'administration de la dose suivante puis continuez à intervalles réguliers comme indiqué par votre médecin.
- **N'utilisez pas** de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Kovaltry

N'arrêtez pas d'utiliser Kovaltry sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

Les effets indésirables les plus **graves** sont les **réactions allergiques** ou le choc anaphylactique (une réaction allergique rare et sévère affectant la pression artérielle et la respiration). Si des réactions allergiques ou anaphylactiques surviennent, **arrêter l'injection/la perfusion et parlez-en à votre médecin immédiatement**. L'apparition de l'un des symptômes suivants **pendant l'injection/la perfusion** peut être le signe précurseur d'une réaction allergique ou anaphylactique :

- oppression thoracique, sensation générale d'inconfort
- sensations vertigineuses
- hypotension légère (diminution modérée de la pression artérielle avec sensation de malaise en position debout)
- nausées

Autres effets indésirables éventuels :

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

- augmentation du volume des ganglions lymphatiques (gonflement sous la peau au niveau du cou, des aisselles ou de l'aîne)
- palpitations cardiaques (sensation de battements forts, rapides ou irréguliers du cœur)
- battements de cœur rapides
- douleur ou inconfort à l'estomac

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

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

- réactions allergiques incluant une réaction allergique soudaine et sévère
- dysgueusie (trouble du goût)
- urticaire (éruption cutanée avec démangeaisons)
- bouffées de chaleur (rougissement du visage)

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kovaltry ?

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

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le médicament dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Ce médicament peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une durée limitée à 12 mois lorsqu'il est conservé dans son emballage extérieur. Si vous conservez ce médicament à température ambiante, il périmera au bout de 12 mois ou à la date de péremption, si cette échéance est plus proche.

Vous devez noter la nouvelle date de péremption sur l'emballage extérieur.

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kovaltry

Poudre

La substance **active** est le facteur VIII de coagulation humain (octocog alfa). Chaque flacon de Kovaltry contient une dose nominale de 250, 500, 1 000, 2 000 ou 3 000 UI d'octocog alfa.

Les **autres** composants sont le saccharose, l'histidine, la glycine, le chlorure de sodium, le chlorure de calcium, le polysorbate 80 (*voir fin de la rubrique 2*).

Solvant

Eau pour préparations injectables.

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

Kovaltry est fourni sous forme d'une poudre et solvant pour solution injectable, et est une poudre sèche ou un agglomérat, blanc à légèrement jaune. Après reconstitution la solution est limpide.

Chaque boîte de Kovaltry contient un flacon et une seringue préremplie avec un piston séparé, ainsi qu'un adaptateur pour flacon et un nécessaire de ponction veineuse (pour injection dans une veine). Des dispositifs de reconstitution et d'administration sont fournis dans chaque boîte de ce médicament.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Allemagne

Fabricant

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Allemagne

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел.: 359 02 81 401 01

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 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 S.A.
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


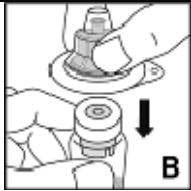
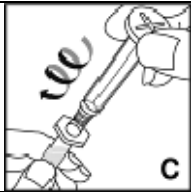
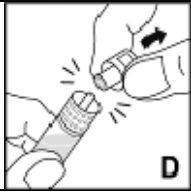
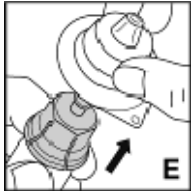
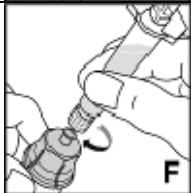
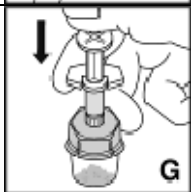
Bayer plc
Tel: +44-(0)1635 563000

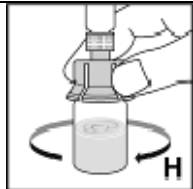
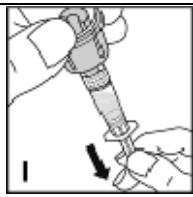
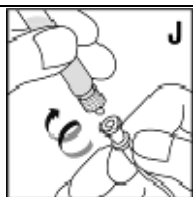
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

Instructions détaillées pour la reconstitution et l'administration de Kovaltry à l'aide du flacon avec adaptateur pour flacon :

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

1.	Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon.	
2.	Réchauffez un flacon non ouvert et une seringue entre vos mains jusqu'à atteindre une température confortable (ne pas dépasser 37° C).	
3.	Retirez la capsule protectrice du flacon (A) et essuyez le bouchon en caoutchouc du flacon à l'aide d'un tampon alcoolisé puis laissez-le sécher à l'air libre avant utilisation.	
4.	Placez le flacon de produit sur une surface dure antidérapante. Détachez la pellicule de papier couvrant le boîtier en plastique de l'adaptateur pour flacon. Ne retirez pas l'adaptateur du boîtier en plastique. Tout en tenant le boîtier de l'adaptateur, placez le flacon de produit dessus et appuyez fermement vers le bas (B). L'adaptateur s'enclenchera sur le capuchon du flacon. Ne retirez pas le boîtier de l'adaptateur à ce stade.	
5.	Tenez la seringue préremplie d'eau pour préparations injectables en position verticale, attrapez le piston comme indiqué sur l'illustration et fixez-le en le faisant tourner fermement dans le sens des aiguilles d'une montre au niveau du pas de vis de la seringue (C).	
6.	En tenant la seringue par le cylindre, décrochez le capuchon de l'extrémité inférieure (D). Ne touchez pas l'extrémité de la seringue avec vos mains et ne la laissez pas entrer en contact avec une quelconque surface. Mettez la seringue de côté pour un usage ultérieur.	
7.	À présent, retirez et jetez le boîtier de l'adaptateur (E).	
8.	Fixez la seringue préremplie au pas de vis de l'adaptateur pour flacon en la faisant tourner dans le sens des aiguilles d'une montre (F).	
9.	Injectez le solvant en poussant lentement le piston vers le bas (G).	

<p>10. Agitez doucement le flacon d'un mouvement circulaire jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute (H). Ne secouez pas le flacon. Assurez-vous que la poudre soit complètement dissoute. Inspectez visuellement le produit afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant administration. N'utilisez pas de solutions contenant des particules visibles ou ayant un aspect trouble.</p>	
<p>11. Tenez le flacon par l'extrémité située au-dessus de l'adaptateur et de la seringue (I). Remplissez la seringue en tirant doucement et lentement sur le piston. Assurez-vous que la totalité du contenu du flacon soit passée dans la seringue. Maintenez la seringue en position verticale et pressez le piston jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'air dans la seringue.</p>	
<p>12. Posez un garrot sur votre bras.</p>	
<p>13. Choisissez le point d'injection et nettoyez la peau au moyen d'un tampon alcoolisé.</p>	
<p>14. Piquez la veine et fixez le nécessaire de ponction veineuse à l'aide d'un sparadrap.</p>	
<p>15. Tout en maintenant l'adaptateur pour flacon en place, retirez la seringue de l'adaptateur pour flacon (l'adaptateur, lui, doit rester fixé sur le flacon). Attachez la seringue au nécessaire de ponction veineuse et assurez-vous qu'il n'entre pas de sang dans la seringue (J).</p>	
<p>16. Retirez le garrot.</p>	
<p>17. Injectez la solution dans la veine sur 2 à 5 minutes, tout en surveillant la position de l'aiguille. La vitesse d'injection doit être ajustée en fonction de votre niveau de confort, mais elle ne doit pas dépasser 2 mL par minute.</p>	
<p>18. Si une dose supplémentaire doit être administrée, utilisez une nouvelle seringue contenant du produit reconstitué en suivant les étapes ci-dessus.</p>	
<p>19. Si aucune dose supplémentaire n'est nécessaire, retirez le nécessaire de ponction veineuse et la seringue. Maintenez une compresse fermement appuyée sur votre bras tendu au niveau du point d'injection pendant environ 2 minutes. Enfin, posez un petit pansement compressif sur le site d'injection et, si nécessaire, un sparadrap.</p>	