

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 1 mg eptakogu beta (aktivovaného) (45 KIU/inj. lahvičku), což odpovídá koncentraci přibližně 1 mg/ml (45 KIU/ml) při rekonstituci s 1,1 ml vody pro injekci.

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 2 mg eptakogu beta (aktivovaného) (90 KIU/inj. lahvičku), což odpovídá koncentraci přibližně 1 mg/ml (45 KIU/ml) při rekonstituci s 2,2 ml vody pro injekci.

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 5 mg eptakogu beta (aktivovaného) (225 KIU/inj. lahvičku), což odpovídá koncentraci přibližně 1 mg/ml (45 KIU/ml) při rekonstituci s 5,2 ml vody pro injekci.

Síla (IU) se určuje pomocí zkoušky koagulace. 1 KIU se rovná 1 000 IU (mezinárodní jednotky).

Eptakog beta (aktivovaný) je rekombinantní koagulační faktor VIIa (rFVIIa) s molekulární hmotností přibližně 50 000 Daltonů, produkováný z králičího mléka rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

Rozpouštědlo: čirý a bezbarvý roztok.

Roztok má pH přibližně 6. Osmolalita je přibližně 290 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčivý přípravek CEVENFACTA je určen pro dospělé a dospívající (od 12 let) k léčbě epizod krvácení a jako prevence krvácení u pacientů podstupujících chirurgické nebo invazivní výkony u následujících skupin pacientů:

- U pacientů s vrozenou hemofilií, kteří mají inhibitory s vysokou odpovědí na koagulační faktory VIII nebo IX (tj. ≥ 5 jednotek Bethesda (BU));
- U pacientů s vrozenou hemofilií s nízkým titrem inhibitorů ($BU < 5$), ale u kterých se očekává vysoká anamnestická odpověď na podání faktoru VIII nebo faktoru IX, nebo u kterých se očekává, že budou rezistentní na zvýšené dávkování FVIII nebo FIX.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a musí probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě hemofilie a/nebo krvácivých poruch.

Dávkování

Dávka a délka léčby závisí na místě a závažnosti krvácení nebo na typu chirurgického/invazivního výkonu, potřebě urgentní hemostázy, četnosti podání a známé odpovědi pacienta na překlenovací látky obsahující FVIIa během předchozích krvácivých příhod.

Výsledky laboratorních vyšetření koagulace (protrombinový čas (PT)/mezinárodní normalizovaný poměr (INR), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), koagulační aktivita FVII (koagulační čas) (FVII:C)) nemusí nutně korelovat s hemostatickou účinností tohoto léčivého přípravku nebo ji predikovat.

Dávka, četnost a délka léčby přípravkem CEVENFACTA musí být založena na klinické odpovědi pacienta a na vyhodnocení hemostázy.

Pro tento léčivý přípravek nebyly stanoveny maximální snášené dávky a kumulativní denní dávky vyšší než 1 025 $\mu\text{g/kg}$ nebyly studovány.

Léčba epizod krvácení

Léčbu tímto léčivým přípravkem je třeba začít ihned, jakmile se objeví příhoda krvácení.

Doporučenou počáteční dávku je třeba nastavit podle kritérií uvedených v tabulce 1.

U mírných až středně závažných epizod krvácení nemá délka domácí léčby překročit 24 hodin. Pokračování domácí léčby je možné zvážit pouze po konzultaci s centrem pro léčbu hemofilie.

Pokud se objeví známky nebo příznaky závažného krvácení v domácím prostředí, pacienti musí neprodleně vyhledat lékařskou pomoc. Mezitím je možné počáteční dávku podat doma, aby se předešlo jakémukoliv zpoždění léčby.

Za všech okolností platí, že pokud není dosaženo adekvátní hemostatické odpovědi (např. do 24 hodin po prvním podání přípravku CEVENFACTA u mírných a středně závažných epizod krvácení), je třeba zvážit alternativní způsoby léčby.

Tabulka 1: Dávkování pro léčbu epizod krvácení

Typ krvácení	Doporučení dávkovacího režimu	Délka léčby
Mírné až středně závažné	75 $\mu\text{g/kg}$ opakovaná každé 3 hodiny, dokud není dosaženo hemostázy. nebo Počáteční dávka 225 $\mu\text{g/kg}$. Pokud není hemostázy dosaženo během 9 hodin, je možné	Pokračujte v léčbě za účelem podpory hojení a předcházení opakujícího se krvácení po hemostáze, aby

Kloub, povrchový sval, měkká tkáň a sliznice.	podávat další dávky 75 µg/kg každé 3 hodiny podle potřeby k dosažení hemostázy. Při rozhodování o počáteční dávce tohoto léčivého přípravku je třeba zvážit následující faktory: • Závažnost a místo krvácení a potřebu urgentní hemostázy • Četnost podávání léku • Známa odpověď pacienta na překlenovací látky obsahující FVIIa během předchozích příhod krvácení	přetrvala hemostatická zátka. O délce léčby má rozhodovat místo a závažnost krvácení.
Závažné Život nebo končetinu ohrožující krvácení, bedrokyčlostehenní a hluboký sval s neurovaskulárním poraněním, retroperitoneální, intrakraniální nebo gastrointestinální.	Počáteční dávka 225 µg/kg, podle potřeby následovaná 75 µg/kg po 6 hodinách a dále každé 2 hodiny, dokud není dosaženo hemostázy. Následné dávkování: Po dosažení hemostázy musí být rozhodnutí o dávkování založeno na klinickém hodnocení a typu krvácení, přičemž je třeba mít na paměti relevantní upozornění a opatření (viz bod 4.4).	Pokračujte v léčbě za účelem podpory hojení a předcházení opakujícího se krvácení. O délce léčby má rozhodovat místo a závažnost krvácení a použití jiných prokoagulačních terapií.

V klinické studii PerSept 1 byly omezené zkušenosti se závažným krvácením.

Prevence krvácení při chirurgických nebo invazivních výkonech

Dávkování přípravku CEVENFACTA pro prevenci krvácení při chirurgických nebo invazivních výkonech (perioperační zvládnání krvácení) je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2: Dávkování pro perioperační zvládnání krvácení

Typ chirurgického výkonu	Doporučení dávkovacího režimu	Délka léčby
Menší Včetně nekomplikované extrakce zubu, zavedení periferně zavedeného centrálního katetru, umístění portu atd.	Počáteční dávka: Dávka 75 µg/kg těsně před chirurgickým výkonem nebo zahájením invazivního výkonu; pak Následné dávky: Dávka 75 µg/kg opakovaná každé 2 hodiny po prvních 48 hodin po počáteční dávce.	Většinu menších výkonů je třeba léčit 48 hodin, aby se dosáhlo hemostázy. Podle rozhodnutí lékaře může být tento léčivý přípravek podáván méně často než každé 2 hodiny a/nebo po dobu kratší než 48 hodin.
Větší	Předoperační a operační dávky: Dávka 200 µg/kg těsně před chirurgickým výkonem, následovaná dávkou 75 µg/kg každé 2 hodiny po dobu trvání chirurgického výkonu	Tento léčivý přípravek je třeba podávat minimálně 5 dnů po operaci (120 hodin) a jak dlouho je potřeba, aby se dosáhlo

	Mohou být podány následující pooperační dávky: • Prvních 48 hodin: 75 µg/kg každé 2 hodiny • Dny 3-4: 75 µg/kg každé 2 až 4 hodiny • Dny 5-6: 75 µg/kg každé 2 až 6 hodin • Dny 7-10: 75 µg/kg každé 2 až 8 hodin • Den 11 a dále: 75 µg/kg každé 2 až 12 hodin Dávka a intervaly mezi dávkami mohou být upraveny poskytovatelem zdravotní péče na základě klinického vyhodnocení a známé odpovědi pacienta na překlenovací látky obsahující FVIIa. Po chirurgickém výkonu se přípravek CEVENFACTA (75 µg/kg) doporučuje také před nebo odstraněním drenů nebo stehů nebo fyzioterapií.	hemostázy a podpory léčení rány.
--	---	----------------------------------

Je důležité pozorné následné sledování za účelem časného odhalení potenciálních postoperativních příhod krvácení, které mohou vyžadovat úpravu dávkovacích intervalů.

Zvláštní populace

Dávkovací režim u starších pacientů a u pacientů s poruchami funkce ledvin nebo jater nebyl dosud stanoven (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Účinnost přípravku CEVENFACTA u dětí mladších 12 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8 a 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

V souladu s doporučeními Evropské agentury pro léčivé přípravky neexistuje relevantní použití přípravku CEVENFACTA k léčbě vrozené hemofilie u pediatrické populace od narození do 6 měsíců.

Způsob podání

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodě 6.6. Roztok podávejte ve formě intravenózní bolusové injekce během 2 minut nebo méně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Hypersenzitivita na králíky nebo králíčí bílkoviny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Trombóza

Existují omezené informace o bezpečnosti tohoto léčivého přípravku u pacientů s arteriálním nebo venózním tromboembolickým onemocněním v anamnéze, protože tyto pacienti byli vyloučeni z klinických studií přípravku CEVENFACTA. Takové reakce byly hlášeny v klinických studiích a

pozorováních po uvedení na trh s eptakogem alfa a aPCC/PCC (aktivovaný nebo neaktivovaný protrombinový komplex).

U následujících pacientů může být při použití tohoto léčivého přípravku zvýšené riziko tromboembolických příhod:

- Vrozená nebo získaná hemofilie v anamnéze s podáváním souběžné léčby pomocí aPCC/PCC nebo jiných hemostatických látek (viz bod 4.5);
- Ateroskleróza, onemocnění věnčitých tepen, cerebrovaskulární onemocnění, zranění zhmožděním (crush injury), sepse nebo tromboembolie v anamnéze.

Pacienti, kteří dostávají tento léčivý přípravek, mají být sledováni, zda se u nich nerozvíjí známky a příznaky aktivace koagulačního systému nebo trombózy. V případě laboratorního potvrzení intravaskulární koagulace nebo přítomnosti klinické trombózy musí být dávka tohoto léčivého přípravku snížena nebo léčba musí být zastavena, v závislosti na stavu pacienta.

Hypersenzitivní reakce

U tohoto léčivého přípravku se mohou objevit hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe. Příznaky mohou zahrnovat kopřivku, svědění, vyrážku, obtížné dýchání, otok kolem úst a hrdla, tíži na hrudi, sípání, závrať nebo mdlobu a nízký krevní tlak. V případě hypersenzitivních reakcí mají pacienti přerušit léčbu a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Pacienti se známou hypersenzitivitou na kasein založenou na IgE mohou mít vyšší riziko hypersenzitivních reakcí. Pokud se objeví znaky nebo příznaky hypersenzitivity, léčbu je třeba přerušit. Následná léčba tímto léčivým přípravkem má být založena na důkladném vyhodnocení rizik a přínosů.

Neutralizační protilátky

Při použití tohoto léčivého přípravku se mohou objevit neutralizační protilátky. Pokud léčba tímto léčivým přípravkem nepřinese adekvátní hemostázu, pak je jako možnou příčinu třeba předpokládat rozvoj neutralizačních protilátek a podle klinické indikace je třeba provést test.

Neutralizační protilátky na jiné přípravky obsahující faktor VIIa byly pozorovány u pacientů s vrozeným deficitem faktoru VII, což je neschválená indikace pro eptakog beta (aktivovaný).

Starší osoby

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku nebyla dosud stanovena u starších pacientů. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Pacienti s poškozením ledvin nebo jater

Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku nebyla dosud stanovena u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekci, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U tohoto léčivého přípravku nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Klinické zkušenosti s farmakologickým použitím přípravků obsahujících FVIIa ukazují na zvýšené riziko trombotických příhod při souběžném užití s koncentráty aktivovaného protrombinového komplexu (viz bod 4.4).

Na základě neklinické studie s eptakogem alfa se také nedoporučuje kombinovat rFVIIa a rFXIII. Neexistují žádné klinické údaje o interakci mezi rFVIIa a rFXIII.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o používání eptakogu beta (aktivovaného) u těhotných žen.

Jako preventivní opatření se doporučuje vyhnout se použití tohoto léčivého přípravku během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se eptakog beta (aktivovaný) vylučuje do lidského mateřského mléka. Nebyly provedeny žádné studie k vyhodnocení vlivu eptakogu beta (aktivovaného) na produkci mléka nebo jeho přítomnost v mateřském mléku. Je třeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo vysadit/neužívat léčbu pomocí přípravku CEVENFACTA s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují přímý ani nepřímý škodlivý účinek na mužskou plodnost. Nejsou k dispozici žádné údaje o plodnosti u lidí. Proto není znám účinek eptakogu beta (aktivovaného) na mužskou a ženskou plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Léčivá látka eptakog beta (aktivovaný) může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání léčivé látky eptakogu beta (aktivovaného) se může objevit závrať (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkem 103 pacientů obdrželo minimálně jednu dávku eptakogu beta (aktivovaného). Celková bezpečnostní populace použitá pro integrovanou analýzu (viz tabulka 3) zahrnovala 75 jedinečných pacientů ve čtyřech klinických studiích, kteří obdrželi 3 418 injekcí při celkem 1 117 léčebných epizodách. Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byl diskomfort v místě infuze (1,3 %), hematom v místě infuze (1,3 %), hematom po výkonu (1,3 %), reakce spojená s infuzí (1,3 %), zvýšená tělesná teplota (1,3 %), závrať (1,3 %) a bolest hlavy (1,3 %). Dvacet osm (28) jiných pacientů obdrželo jednorázovou intravenózní bolusovou dávku eptakogu beta (aktivovaného) v páté klinické studii (Studie LFB-FVIIA-009-19): souhrn bezpečnostních údajů ze studie LFB-FVIIA-009-19 je uveden níže.

Pediatrická populace

Ze 75 pacientů zahrnutých do integrované analýzy bezpečnosti bylo 34 dospívajících nebo dětí. 13 (17 %) bylo ve věku <6 let, 15 (20 %) bylo ve věku od 6 do méně než 12 let a 6 (8 %) bylo ve věku <18 let.

Očekává se, že četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí je stejná jako u dospělých.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tomto bodě byly použity následující kategorie četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$),

není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 3 uvádí nežádoucí účinky.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky ze souhrnu klinických studií

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky (preferovaný termín)	Četnost
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté
	Bolest hlavy	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Diskomfort v místě injekce	Časté
	Hematom v místě injekce	Časté
Vyšetření	Zvýšená tělesná teplota	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Hematom po výkonu	Časté
	Reakce související s podáním injekce	Časté

Ve studii LFB-FVIIa-009-19 byla hodnocena pouze jedna mírná epizoda bolesti hlavy (ve skupině 75 µg/kg) ve vztahu k eptakogu beta (aktivovanému) a byla vyřešena do konce studie. Nevyskytly se žádné závažné nežádoucí účinky.

Celkově bezpečnostní údaje ze studie 009-19 nezměnily bezpečnostní profil přípravku CEVENFACTA popsany výše.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunogenita

Ve sdružených bezpečnostních údajích ze tří pivotních klinických studií PerSept mělo 5 z 60 pacientů pozitivní screeningový test na protilátky anti-CEVENFACTA ve výchozím stavu (před expozicí léčivému přípravku) a na návštěvách následného sledování. Dva pacienti měli přechodné protilátky anti-CEVENFACTA s dodatečným potvrzujícím testem na protilátky anti-CEVENFACTA; tyto byly potvrzeny jako protilátky, které nebyly neutralizační.

U žádného pacienta se nevyvinuly protilátky proti bílkovině z králíčího mléka během léčby pomocí tohoto léčivého přípravku. Přesto stejně jako u všech terapeutických bílkovin platí, že existuje potenciál vytvoření imunogenity.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyly žádné zkušenosti s předávkováním. Harmonogram dávkování nemá být záměrně zvyšován nad doporučené dávky v důsledku chybějících informací ohledně dodatečného rizika, které může nastat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Koagulační faktory, kód ATC: B02BD08

Mechanismus účinku

Za normálních podmínek je FVIIa faktorem iniciujícím koagulaci po jeho interakci s tkáňovým faktorem (TF) na povrchu buňky. Po vytvoření komplexu aktivuje zejména faktor X na faktor Xa a také faktor IX na faktor IXa. Aktivace faktoru X na faktor Xa iniciuje obvyklou cestu koagulační kaskády, ve které se protrombin aktivuje na trombin a pak převádí fibrinogen na fibrin, aby vytvořil hemostatickou zátku a dosáhl se tak vytvoření sraženiny v místě krvácení (hemostáza). Tato reakce je několikanásobně zvýšena v přítomnosti faktoru VIII a faktoru IX.

U pacientů s hemofilií A nebo B nejsou molekuly faktoru VIII a faktoru IX přítomny nebo nejsou funkční, což brání zvýšení koagulace. To vede k vysilujícímu krvácení, které může být někdy život ohrožující.

U těchto pacientů FVIIa aktivuje koagulaci prostřednictvím přirozeného mechanismu „závislého na TF“. Nicméně terapeutické dávky požadované k dosažení hemostázy s použitím FVIIa jsou mnohem vyšší, než je normální cirkulující koncentrace FVII(a). Přítomnost těchto dávek FVIIa, které jsou vyšší než normálně, vyvolává dvě další cesty koagulace.

Druhá koagulační cesta „závislá na TF“ vede podobně jako způsob působení „závislý na TF“ ke generaci FXa na povrchu aktivovaných destiček, bez potřeby TF k zachycení FVIIa na povrchu buňky a modifikace jeho struktury. Kromě toho použití dávek s vysokým množstvím FVIIa také zmírňuje přirozenou a konstantní inhibici FVIIa pomocí zymogenu FVII.

Ve třetí cestě FVIIa soupeří s aktivovaným proteinem C (aPC) vázáním se na endotelový receptor proteinu C (EPCR). FVIIa proto moduluje antikoagulaci směrem dolů omezením štěpení faktoru Va, kofaktoru FXa, pomocí aPC.

Kombinace těchto tří cest umožňuje FVIIa obejít potřebu FVIIIa nebo FIXa, a tím obnovuje hemostázu v jejich nepřítomnosti nebo dokonce v přítomnosti inhibitorů.

Farmakodynamické účinky

Laboratorní vyšetření koagulace nemusí nezbytně korelovat s hemostatickou účinností tohoto léčivého přípravku nebo ji predikovat.

V klinické studii fáze 1b tento léčivý přípravek prokázal farmakodynamický účinek na koagulační systém v závislosti na dávce a koncentraci, včetně zkrácení aPTT a PT a zvýšení trombin generačního testu s krevními destičkami (TGT) a maximální pevnosti sraženiny (tromboelastometrie založená na fibrinu).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost tohoto léčivého přípravku byla vyhodnocena ve 3 klinických studiích fáze 3 celkem u 60 pacientů mužského pohlaví s vrozenou hemofilií A nebo B s inhibitory. Bezpečnost tohoto léčivého přípravku byla vyhodnocena v těchto třech klinických studiích a také ve studii fáze 1b (15 pacientů) a v dodatečné klinické studii s vyhodnocením FK jakožto primárního cíle (28 pacientů) celkem u 103 jedinečných pacientů mužského pohlaví s hemofilií A nebo B s inhibitory.

Účinnost léčby krvácení u dospělých a dospívajících:

PerSept 1 byla multicentrická, otevřená, randomizovaná, zkřížená studie fáze 3 se dvěma počátečními režimy dávkování. Obecnými cíli této studie bylo vyhodnotit bezpečnost a účinnost dvou dávkovacích režimů léčivého přípravku napříč všemi typy závažnosti epizod krvácení (mírné, středně závažné a závažné) a vyhodnotit jeho farmakokinetiku. Podle protokolu studie byli zařazeni pacienti ve věku ≥ 12 let (až do věku 75 let včetně) s vrozenou hemofilií A nebo B s inhibitory na FVIII nebo FIX (práh BU pozitivního testu na inhibitory nastaven na 5).

Pacienti, kteří splnili kritéria, byli randomizováni tak, aby zahájili studii buďto v léčebném režimu 75 µg/kg, nebo 225 µg/kg tohoto léčivého přípravku.

Dvacet sedm dospělých a dospívajících pacientů (≥12 let až méně než 65 let) bylo zařazeno a vyhodnoceno v rámci léčby 468 epizod krvácení s mediánem 12 epizod krvácení na jednoho pacienta.

Výsledky analýzy poměru úspěšně léčených epizod krvácení s „dobrou“ nebo „výbornou“ odpovědí (s použitím 4bodové hodnotící stupnice), bez ohledu na závažnost, 12 hodin po úvodním podání tohoto léčivého přípravku (primární cílový parametr účinnosti), s chybějícími odpověďmi vedenými jako selhání léčby, jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Poměr epizod krvácení s „dobrou“ nebo „výbornou“ odpovědí bez ohledu na závažnost po 12 hodinách po původním podání léčivého přípravku CEVENFACTA (léčená populace) - chybějící odpovědi vedené jako selhání – studie PerSept 1

	Počáteční dávkovací režim v době epizody krvácení		Celkem (n=27)
	75 µg/kg (n=25)	225 µg/kg (n=25)	
Počet epizod krvácení	252	216	468
Počet úspěšných podání	204 (81,0 %)	195 (90,3 %)	399 (85,3 %)
Počet selhání	48 (19,0 %)	21 (9,7 %)	69 (14,7 %)
Poměr úspěchu [95% CI]	0,810 [0,709; 0,910]	0,903 [0,829; 0,977]	0,853 [0,770; 0,935]
p-hodnota ¹	<0,001	<0,001	<0,001

Zkratky: CI = interval spolehlivosti.

Poznámky: Tabulka stratifikovaná podle aktuálního dávkovacího režimu v době epizody krvácení. Pacienti, kteří dokončili fázi A bez jakýchkoliv znepokojení v oblasti bezpečnosti, zahájili léčbu fáze B ve stejném léčebném režimu s léčivým přípravkem CEVENFACTA, ke kterému byli randomizováni ve fázi A (75 µg/kg nebo 225 µg/kg). Poté byl pacient křížově přiřazen k alternativnímu léčebnému režimu každých 12 týdnů až do konce studie.

¹ p-hodnota z jednostranného testu normální aproximace $H_0: p \leq 0,55$, kde p je skutečný poměr úspěšně léčených epizod krvácení po 12 hodinách, s úpravou pro korelaci mezi epizodami krvácení pro daného pacienta. Test byl proveden na úrovni 0,0125 (upraven z 0,025 do 0,0125 ke zdůvodnění multiplicity testování).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program pro vyhodnocení účinnosti rekombinantního faktoru Seven pomocí prospektivních klinických hodnocení)

Kromě toho po 24 hodinách byla většina epizod krvácení hlášena s „dobrým“ nebo „výborným“ hodnocením; odpověď byla 96,7 % [93,3 %, 100 %] a 99,5 % [98,6 %, 100 %] s režimy 75 µg/kg resp. 225 µg/kg. Medián času k dosažení „dobrého“ nebo „výborného“ hodnocení ze strany pacienta u epizody krvácení byl 5,98 hodin pro dávkovací režim 75 µg/kg a 3 hodiny pro dávkovací režim 225 µg/kg.

S ohledem na spotřebu léčivého přípravku byl medián potřeby 1 a 2 injekce k léčbě epizody krvácení s režimem 225 resp. 75 µg/kg.

PerSept 2 byla globální, multicentrická, otevřená, randomizovaná, zkřížená studie fáze 3 se dvěma počátečními režimy dávkování. Obecnými cíli této studie bylo vyhodnotit bezpečnost a účinnost dvou dávkovacích režimů léčivého přípravku napříč všemi typy závažnosti epizod krvácení (mírné, středně závažné a závažné) a vyhodnotit jeho farmakokinetiku. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku <12 let s vrozenou hemofilií A nebo B s inhibitory na FVIII nebo FIX (práh BU pozitivního testu na inhibitory nastaven na 5).

Pacienti, kteří splnili kritéria, byli randomizováni tak, aby zahájili studii buď při 75 µg/kg, nebo 225 µg/kg tohoto léčivého přípravku.

Dvacet pět dětí (11,3 měsíce až <12 let) bylo zařazeno a vyhodnoceno u léčby 549 epizod krvácení s mediánem 17 epizod krvácení na jednoho pacienta.

Výsledky analýzy poměru úspěšně léčených epizod krvácení s „dobrou“ nebo „výbornou“ odpovědí (s použitím 4bodové hodnotící stupnice), bez ohledu na závažnost, 12 hodin po úvodním podání tohoto léčivého přípravku (primární cílový parametr účinnosti), s chybějícími odpověďmi léčenými jako selhání, jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Poměr epizod krvácení s „dobrou“ nebo „výbornou“ odpovědí bez ohledu na závažnost po 12 hodinách po původním podání léčivého přípravku CEVENFACTA (léčená populace) - studie PerSept 2

	Počáteční dávkovací režim v době epizody krvácení		Celkem (n=25)
	75 µg/kg (n=23)	225 µg/kg (n=24)	
Počet epizod krvácení	239	310	549
Počet úspěšných podání	158 (66,1 %)	190 (61,3 %)	348 (63,4 %)
Počet selhání	81 (33,9 %)	120 (38,7 %)	201 (36,6 %)
Poměr úspěchu [95% CI]	0,661 [0,530; 0,792]	0,613 [0,487; 0,739]	0,634 [0,517; 0,751]
p-hodnota ¹	0,048	0,164	0,080

Zkratka: CI = interval spolehlivosti.

Poznámky: Tabulka stratifikovaná podle aktuálního léčebného režimu v době epizody krvácení. Pacienti, kteří dokončili fázi A bez jakýchkoliv znepokojení v oblasti bezpečnosti, zahájili léčbu fáze B ve stejném léčebném režimu s léčivým přípravkem, ke kterému byli randomizováni ve fázi A (75 µg/kg nebo 225 µg/kg). Poté byl pacient křížově přiřazen k alternativnímu léčebnému režimu každých 12 týdnů až do konce studie.

¹ p-hodnota z jednostranného testu normální aproximace $H_0: p \leq 0,55$, kde p je skutečný poměr úspěšně léčených mírných/středně závažných/závažných epizod krvácení po 12 hodinách, s úpravou pro korelaci mezi epizodami krvácení pro daného pacienta. Test byl proveden na úrovni 0,0125 (upraven z 0,025 do 0,0125 ke zdůvodnění multiplicity testování).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program pro vyhodnocení účinnosti rekombinantního faktoru Seven pomocí prospektivních klinických hodnocení)

Výsledky účinnosti jsou považovány za neprůkazné pro PerSept 2: primární cílový parametr účinnosti nebyl splněn (tj. Objektivní kritérium výkonu (OPC) nebylo překročeno). Viz bod 4.2.

Účinnost v prevenci krvácení u chirurgických a invazivních výkonů:

PerSept 3 byla multicentrická, otevřená, jednoramenná studie fáze 3, která hodnotila bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u pacientů od ≥ 6 měsíců do ≤ 75 let, kteří měli hemofilii A nebo B s inhibitory na FVIII nebo FIX (práh BU pozitivního testu na inhibitory nastaven na 5) a u kterých byl naplánován elektivní chirurgický nebo jiný invazivní výkon. Do studie bylo zařazeno dvanáct pacientů (6 do skupiny s menším chirurgickým výkonem a 6 s větším chirurgickým výkonem).

U většího chirurgického/invazivního výkonu byla léčba podána jako počáteční bolusová dávka 200 µg/kg ve ≤ 2 minutové intravenózní injekci těsně před chirurgickou incizí nebo zahájením invazivního výkonu. U menšího elektivního chirurgického/invazivního výkonu byl tento léčivý přípravek podán jako počáteční bolusová dávka 75 µg/kg ve formě ≤ 2 minutové i.v. injekce těsně před chirurgickou incizí nebo zahájením invazivního výkonu. Jak u menších, tak u větších výkonů bylo podání opakováno ne častěji než každé 2 hodiny v dávce 75 µg/kg během a po chirurgickém/invazivním výkonu. Medián doby expozice byl 18 dnů (větší výkony) a 2,2 dny (menší výkony).

Primární cílový parametr účinnosti bylo procento chirurgických nebo jiných invazivních výkonů s „dobrou“ nebo „výbornou“ odpovědí na léčbu 48 (± 4) hodin po posledním podání tohoto léčivého přípravku dle vyhodnocení ze strany zkoušejícího. Toto hodnocení bylo založeno na souhrnu hodnocení prováděných u pacienta v každém časovém bodě, také s ohledem na intraoperační hemostatické hodnocení chirurga, počet epizod krvácení (intervencí), prosakování, krevní transfuze a použité množství léčivého přípravku. Primární analýza byla založena na nechybějícím hodnocení.

Šest dospělých (až do věku 56 let) a 6 pediatrických pacientů (1 dospívající (14 let) a 5 dětí (2 až 9 let)) dostalo tento léčivý přípravek celkem na 12 invazivních výkonů, z toho 6 větších a 6 menších. Čtyři pacienti, kteří se dříve účastnili studie PerSept 1 (2 pacienti) a studie PerSept 2 (2 pacienti), byli zařazeni do studie PerSept 3.

Z 12 provedených chirurgických výkonů bylo 9 (81,8 %) zkoušejícím hlášeno jako úspěšná léčba (odpověď „dobrá“ nebo „vynikající“) 48 hodin po posledním podání tohoto léčivého přípravku, 2 (18,2 %) bylo selhání léčby („špatná“ odpověď) a 1 hodnocení bylo chybějící z důvodu ukončení účasti ve studii (odvolání souhlasu) před hodnocením po 48 hodinách.

2 selhání léčby („špatná“ odpověď) byla ve skupině s větším chirurgickým výkonem. Odpověď jednoho z nich byla označena jako „špatná“ z důvodu ukončení účasti ve studii po TEAE vedoucího k úmrtí (hematom po výkonu do 2 dnů po poslední dávce tohoto léčivého přípravku s antihemoragickou záchrannou léčbou do 52 hodin po poslední dávce tohoto léčivého přípravku): šlo o pacienta, který 1 den po podání léčivého přípravku utrpěl hematom po výkonu, pak 3 dny po podání léčivého přípravku závažné gastrointestinální krvácení a závažnou anémii po ztrátě krve, což vedlo k úmrtí v daný den. Gastrointestinální krvácení a anémie po ztrátě krve byly původně zkoušejícím hlášeny jako pravděpodobně nesouvisející a byly následně aktualizovány jako pravděpodobně související s léčivým přípravkem. Nakonec po opakovaném vyhodnocení nezávislým výborem pro monitorování dat (DMC) a zadavatelem bylo vyhodnocení kauzality označeno jako „nesouvisející“. Druhé selhání léčby si vyžádalo záchrannou léčbu 7. den po operaci a po této době byl pacient označen za selhání léčby.

Intraoperační hemostatický účinek byl vyhodnocen jako „výborný“ nebo „dobrý“ pro všech 12 menších a větších chirurgických výkonů. Průměrná odhadovaná intraoperační krevní ztráta byla nižší ve srovnání s průměrnou maximální predikovanou krevní ztrátou (u pacienta bez poruchy krve, který podstupuje stejný výkon) jak u menších chirurgických výkonů (2,3 ml pro skutečnou intraoperační a 4,2 ml pro maximální predikovanou), tak u větších chirurgických výkonů (270,0 ml resp. 350,0 ml).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vyhodnocení bylo prováděno v klinické studii LFB-FVIIA-009-19 u 28 pacientů s hemofilií A, kteří měli nebo neměli inhibitory FVIII (průměrný věk 37,2 (medián 15,1 (rozsah 19-70 let)), kteří dostali jednu dávku eptakogu beta (aktivovaného) (buďto 75 µg/kg nebo 225 µg/kg).

Tento léčivý přípravek vykázal farmakokinetický profil srovnatelný s jinými přípravky rhFVIIa se zvýšením hodnot v plazmě krátce po injekci, následovaný biexponenciálním poklesem z maximální koncentrace k návratu na výchozí hodnoty přibližně 8-12 hodin po podání.

Údaje byly analyzovány pomocí nekompartmentální analýzy (NCA). Výsledky farmakokinetické analýzy po jednorázovém bolusovém intravenózním podání buď 75 µg/kg, nebo 225 µg/kg tohoto léčivého přípravku u 28 dospělých pacientů jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Farmakokinetické parametry přípravku CEVENFACTA (Geometrický průměr [CV%]) u dospělých

Parametr (Geometrický průměr (CV%))	C _{max} (ng/ml)	Clearance (l/h)	V _d (l)	AUC _{0-inf} (ng*h/ml)	t _{1/2} (h)
75 µg/kg (n=14)	938 (37)	5,1 (37)	8,2 (37)	1 008 (47)	2,3 (16)
225 µg/kg (n=14)	3 211 (23)	4,5 (20)	7 (22)	3 571 (26)	2,0 (8)

C_{max}= maximální koncentrace v plazmě; AUC_{0-inf} = plocha pod křivkou od času 0 do nekonečna; t_{1/2}= terminální poločas; V_d= distribuční objem

Nekompartmentální analýza ukázala přibližnou proporcionalitu dávky mezi 75 µg/kg a 225 µg/kg eptakogu beta (aktivovaného), s geometrickým průměrem AUC_{0-inf} a C_{max} zvýšeným 3,5 resp. 3,4násobně pro 3,0násobné zvýšení dávky.

Je třeba zdůraznit, že vyšší expozice (AUC a C_{max}) byla pozorována u zvyšující se tělesné hmotnosti (což platí zejména pro obézní pacienty) pro obě z dostupných dávek (75µg/kg a 225µg/kg). Má se za to, že údaje v této dílčí skupině jsou v současné době omezené, ale potenciální dávkovací doporučení budou aktualizována, jakmile budou dostupné dostatečné údaje.

U starších osob existují omezené farmakokinetické údaje; 3 starší pacienti z FK studie LFB-FVIIA-009-19 byli zařazeni do klinických studií, 1 ve věku 70 let v rameni jednorázové intravenózní dávky 75 µg/kg, a 2 (nejstarší ve věku 67 let) v rameni jednorázové intravenózní dávky 225 µg/kg.

Nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje u osob s poruchou funkce ledvin a u osob s poruchou funkce jater.

Nebyly provedeny žádné klinické studie s tímto léčivým přípravkem k vyhodnocení hmotnostní bilance. Přesto se na základě dostupné literatury předpokládá, že k metabolismu dochází prostřednictvím proteolýzy v játrech a k vyloučení dochází močí a stolicí (aminokyseliny).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Všechny poznatky v předklinickém programu bezpečnosti se týkaly farmakologického účinku rFVIIa.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Arginin-hydrochlorid
Isoleucin
Dihydrát natrium-citrátu
Glycin
Lysin-hydrochlorid
Polysorbát 80
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci musí být přípravek uchován v injekční lahvičce a podán do 4 hodin. Jakýkoliv nepoužitý roztok musí být zlikvidován 4 hodiny po rekonstituci.

Více informací ohledně pokynů pro rekonstituci je uvedeno v bodě 6.6.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro podání

Jedno balení obsahuje:

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

- 1 skleněná injekční lahvička s práškem (1 mg) pro injekční roztok,
- 1 sterilní adaptér injekční lahvičky pro rekonstituci, vybaven 5µm filtrem,
- 1 předplněná injekční stříkačka s vodou pro injekci (1,1 ml),
- 1 píst a zarážka.

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

- 1 skleněná injekční lahvička s práškem (2 mg) pro injekční roztok,
- 1 sterilní adaptér injekční lahvičky pro rekonstituci, vybaven 5µm filtrem,
- 1 předplněná injekční stříkačka s vodou pro injekci (2,2 ml),
- 1 píst a zarážka.

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

- 1 skleněná injekční lahvička s práškem (5 mg) pro injekční roztok,
- 1 sterilní adaptér injekční lahvičky pro rekonstituci, vybaven 5µm filtrem,
- 1 předplněná injekční stříkačka s vodou pro injekci (5,2 ml),
- 1 píst a zarážka.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

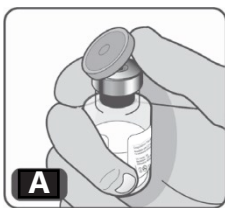
Po rekonstituci s dodanou sadou se roztok jeví jako čirá až mírně zakalená bezbarvá tekutina bez cizorodých částic.

Rekonstituovaný léčivý přípravek je třeba před podáním zkontrolovat vizuálně, zda nejsou přítomny pevné částice. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny.

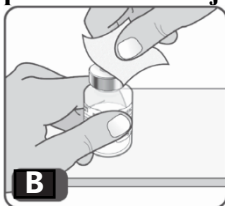
Pokyny pro rekonstituci

Během postupu rekonstituce musí být vždy použita aseptická technika a rovná pracovní plocha.

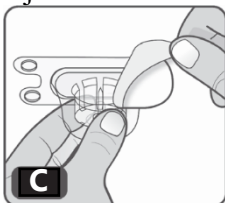
1. Injekční lahvička s práškem CEVENFACTA a předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem musí mít při rekonstituci pokojovou teplotu (mezi 15 °C až 25 °C).
2. Sundejte plastové víčko z injekční lahvičky (**Obr. A**). Pokud se víčko ztratí nebo chybí, injekční lahvičku nepoužívejte.



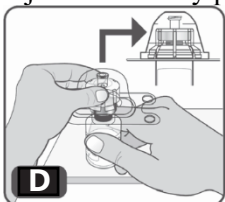
3. Otřete pryžovou zátku na injekční lahvičce alkoholovým tamponem. Nechte alkohol uschnout. Po očištění tamponem se **pryžové zátky nedotýkejte prsty a zamezte tomu, aby se pryžová zátka dotkla jakéhokoliv jiného předmětu, dokud nepřipojíte adaptér injekční lahvičky, protože může dojít k přenosu choroboplodných zárodků (Obr. B).**



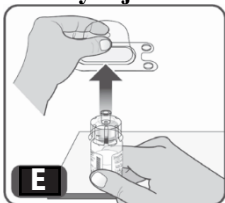
4. Otevřete obal adaptéru injekční lahvičky odloupnutím ochranného papírového krytí, aniž byste se dotkli vnitřní části. Nevytahujte adaptér injekční lahvičky z balení. Hrot adaptéru musí být v jedné linii se střední částí šedé pryžové zátky (**Obr. C**).



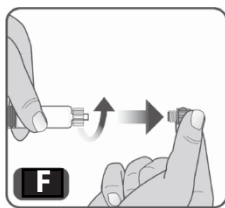
5. Otočte balení vzhůru nohama. Silně stiskněte směrem dolů, abyste plně zasunuli hrot adaptéru injekční lahvičky přes pryžovou zátku injekční lahvičky (**Obr. D**).



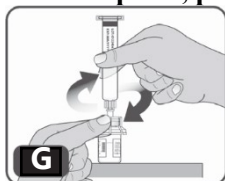
6. Jemně stlačte plastové krytí a nadzvednutím jej odstraňte z adaptéru injekční lahvičky. **Nedotýkejte se odhaleného hrotu adaptéru injekční lahvičky (Obr. E).**



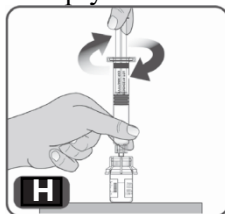
7. Odstraňte víčko z předplněné injekční stříkačky tak, že podržíte tělo injekční stříkačky jednou rukou a pomocí druhé ruky odšroubujete víčko injekční stříkačky (otáčejte doleva). **Nedotýkejte se špičky injekční stříkačky. Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud je víčko stříkačky ztraceno nebo chybí (Obr. F).**



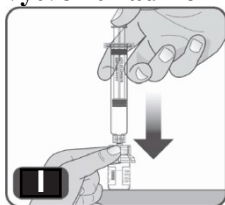
8. Držte okraje adaptéru injekční lahvičky a našroubujte ho na předplněnou injekční stříkačku (otáčejte doprava) o několik otočení, dokud se nezačne utahovat. **Bud'te opatrní, abyste ji neutáhli příliš, protože později budete muset injekční stříkačku odstranit (Obr. G).**



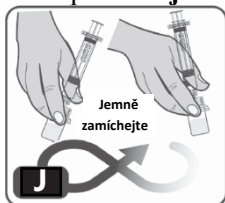
9. Jednou rukou držte píst za široký konec a tělo injekční stříkačky druhou rukou. Vložte píst do injekční stříkačky a pak šroubujte o několik otočení (otáčejte doprava), aby se píst připevnil k šedé pryžové zátce v injekční stříkačce (**Obr. H**).



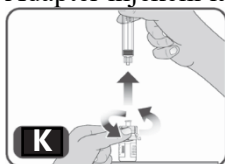
10. Velmi pomalu zatlačte píst dolů do dolní části injekční stříkačky, abyste veškerou tekutinu přemístili z injekční stříkačky do injekční lahvičky. **Netlačte příliš rychle, protože to může vytvořit nadměrnou pěnu a vzduch v injekční lahvičce (Obr. I).**



11. Jemně zatočte injekční lahvičkou nebo ji rolujte mezi rukama, dokud se veškerý prášek nerozpustí. **Injekční lahvičkou netřeste, protože to vytváří pěnu a vzduch (Obr. J).**



12. Aniž byste natáhli jakýkoliv léčivý přípravek zpět do injekční stříkačky, odšroubujte injekční stříkačku z adaptéru injekční lahvičky (otáčejte doleva), dokud nebude zcela oddělená. Adaptér injekční lahvičky z injekční lahvičky nesundávejte (**Obr. K**).



13. Natáhněte tekutý léčivý přípravek z injekční lahvičky/lahviček pomocí injekční stříkačky dodané Vaší specializovanou lékárnou, která je dostatečně velká, aby se do ní vešla Vaše předepsaná dávka.

Pokud Vaše dávka vyžaduje více než jednu injekční lahvičku, opakujte výše uvedené kroky s dalšími sadami, dokud nedosáhnete své požadované dávky.

Pokyny k podání

Léčivý přípravek musí být podán do 4 hodin po rekonstituci.

Léčivý přípravek lze podat během 2 minut nebo méně ve formě intravenózní infuze.

Pokyny pro likvidaci

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies
Tour W
102 Terrasse Boieldieu, 19ème Étage
92800 Puteaux
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1664/001

EU/1/22/1664/002

EU/1/22/1664/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ
PRO <PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU> <REGISTRACI
PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ>**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

LFB Biomanufacturing
Quartier du Rieu
Avenue des Chênes Rouge
30100 Ales
Francie

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

LFB Biotechnologies
Zone d'activité des Courtabœuf
3 Avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- Při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička (1 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

eptakog beta (aktivovaný)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

eptakog beta (aktivovaný) 1 mg/inj. lahvička (45 KIU/inj. lahvička), 1 mg/ml po rekonstituci

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: arginin-hydrochlorid, isoleucin, dihydrát natrium-citrátu, glycin, lysin-hydrochlorid, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková

Rozpouštědlo: voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem,

1 inj. stříkačku se sterilním rozpouštědlem,

1 píst,

1 adaptér inj. lahvičky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednorázové podání.

Podejte do 4 hodin po rekonstituci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1664/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

CEVENFACTA 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Injekční lahvička s práškem (1 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
eptakog beta (aktivovaný)

i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 mg

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem (1,1 ml)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro přípravek CEVENFACTA 1 mg
voda pro injekci

i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička (2 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

eptakog beta (aktivovaný)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

eptackg beta (aktivovaný) 2 mg/inj. lahvička (90 KIU/inj. lahvička), 1 mg/ml po rekonstituci

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: arginin-hydrochlorid, isoleucin, dihydrát natrium-citrátu, glycin, lysin-hydrochlorid, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková

Rozpouštědlo: voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem,

1 inj. stříkačku se sterilním rozpouštědlem,

1 píst,

1 adaptér inj. lahvičky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednorázové podání.

Podejte do 4 hodin po rekonstituci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1664/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CEVENFACTA 2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Injekční lahvička s práškem (2 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

CEVENFACTA 2 mg (45 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
eptakog beta (aktivovaný)
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 mg

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem (2,2 ml)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro přípravek CEVENFACTA 2 mg
voda pro injekci
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,2 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička (5 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

eptakog beta (aktivovaný)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

eptakog beta (aktivovaný) 5 mg/inj. lahvička (225 KIU/inj. lahvička), 1 mg/ml po rekonstituci

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: arginin-hydrochlorid, isoleucin, dihydrát natrium-citrátu, glycin, lysin-hydrochlorid, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková

Rozpouštědlo: voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem,

1 inj. stříkačku se sterilním rozpouštědlem,

1 píst,

1 adaptér inj. lahvičky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednorázové podání.

Podejte do 4 hodin po rekonstituci.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1664/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CEVENFACTA 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Lahvička s práškem (5 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
eptakog beta (aktivovaný)

i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 mg

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem (5,5 ml)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro přípravek CEVENFACTA 5 mg
voda pro injekci
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5,2 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
eptakog beta (aktivovaný)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je CEVENFACTA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CEVENFACTA používat
3. Jak se přípravek CEVENFACTA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek CEVENFACTA uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. CEVENFACTA Návod k použití.

1. Co je CEVENFACTA a k čemu se používá

Přípravek CEVENFACTA obsahuje léčivou látku eptakog beta (aktivovanou), rekombinantní lidský koagulační FactorVIIa (rhFVIIa).

Přípravek CEVENFACTA se používá u dospělých a dospívajících (od 12 let), kteří se narodili s hemofilií A nebo B a u kterých se vytvořily inhibitory (protilátky). Používá se pro:

- léčbu epizod krvácení,
- pro zvládnutí krvácení během operace.

Jak přípravek CEVENFACTA působí

Tento léčivý přípravek působí tak, že vytváří krevní sraženinu v místě krvácení, když vlastní faktory srážlivosti nefungují.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek CEVENFACTA používat

Nepoužívejte přípravek CEVENFACTA

- jestliže jste alergický(á) na eptakog beta (aktivovaný) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na králíky nebo na králíčí bílkoviny.

Upozornění a opatření

Před léčbou přípravkem CEVENFACTA sdělte svému lékaři:

- Pokud máte nebo jste někdy měl(a) aterosklerózu (když jsou vaše tepny zúžené nemocí), ischemickou srdeční chorobu (srdeční onemocnění způsobené zúžením cév dodávajících krev do

- srdce), cerebrovaskulární onemocnění (onemocnění cév dodávajících krev do mozku), zranění zhmožděním (tzv. crush injury), sepsi (závažnou infekci krve) nebo krevní sraženiny;
- Pokud máte srdeční onemocnění, srdeční selhání, poruchy srdečního rytmu;
 - Pokud jste dříve měl(a) krevní sraženiny v plicích nebo operaci srdce;
 - Pokud máte nebo jste měl(a) jakékoli jiné zdravotní potíže.

Pacienti se známou alergií na kasein mohou mít vyšší riziko reakcí přecitlivělosti. Pokud se objeví známky nebo příznaky přecitlivělosti, léčbu je třeba ukončit a musíte okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Příznaky mohou zahrnovat kopřivku (svědivé otoky pod kůží), svědění, vyrážku, obtížné dýchání, otok kolem úst a hrdla, tíži na hrudi, sípání, závrať nebo mdlobu a nízký krevní tlak.

Ačkoliv nebyly následující potíže pozorovány, mohou se při léčbě přípravkem CEVENFACTA objevit:

- Krevní sraženiny v srdečních tepnách (které mohou vést k srdečnímu záchvatu (infarktu myokardu) nebo angině pectoris (onemocnění projevující se bolestí na hrudi)), v mozku (což může vést k cévní mozkové příhodě („mrtvici“) v plicích nebo v hlubokých žilách. Příznaky mohou zahrnovat otok a bolest v horních končetinách, dolních končetinách nebo v břiše, bolest na hrudi, dušnost, ztrátu citlivosti nebo pohybu a změněné vědomí nebo mluvu.
- Přecitlivělost nebo anafylaktické reakce. Příznaky mohou zahrnovat kopřivku (svědivé otoky pod kůží), svědění, vyrážku, obtížné dýchání, otok kolem úst a hrdla, tíži na hrudi, sípání, závrať nebo mdlobu a nízký krevní tlak.
- Inhibitory (protilátky), které mohou způsobit problémy s krvácením.

Pokud se Vás týká kterýkoli z těchto stavů, před použitím přípravku CEVENFACTA se poraďte se svým lékařem.

Je důležité zaznamenat číslo šarže Vašeho přípravku CEVENFACTA. Takže pokaždé, když dostanete nové balení přípravku CEVENFACTA, zaznamenejte si datum a číslo šarže (které je na balení po slově Lot) a uchovávejte tyto informace na bezpečném místě.

Dospívající

Uvedená varování a bezpečnostní upozornění se týkají jak dospělých, tak dospívajících (od 12 let).

Další léčivé přípravky a přípravek CEVENFACTA

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Před použitím přípravku CEVENFACTA si promluvte se svým lékařem, pokud

- užíváte nebo jste nedávno užíval(a) aktivovaný faktor VII, aktivované nebo neaktivované koncentráty protrombinového komplexu,
- užíváte nebo jste nedávno užíval(a) faktor XIII,

protože kombinace těchto léků s přípravkem CEVENFACTA může zvýšit riziko tromboembolických příhod (vytváření krevních sraženin v žilách).

Před použitím přípravku CEVENFACTA s těmito léky se poraďte se svým lékařem.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po podání přípravku CEVENFACTA se může objevit závrať. Pokud se u Vás objeví tento příznak, musíte se vyhnout řízení nebo používání strojů.

CEVENFACTA obsahuje sodík

Tento lék obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekci, což znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek CEVENFACTA používá

Léčba tímto léčivým přípravkem musí být zahájena a musí probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě hemofilie a/nebo krvácivých poruch.

Přípravek CEVENFACTA má podobu prášku, který musí být smíchán (rekonstituován) s rozpouštědlem a injekčně aplikován do žíly (nitrožilní injekce). Viz návod k použití na konci této příbalové informace (bod 7).

Kdy se máte léčit

Injekční aplikace léků vyžaduje zvláštní nácvik. Nepokoušejte se aplikovat si injekci sám/sama, pokud Vás poskytovatel lékařské péče nebo centrum pro léčbu hemofilie nenaučili, jak si injekci aplikovat. Mnoho lidí s inhibitory se učí aplikovat si injekci sami nebo s pomocí člena rodiny: po nácviku budete k sadě přípravku CEVENFACTA potřebovat další injekční pomůcky, abyste mohl(a) úspěšně léčit své epizody krvácení doma. Před přípravou léků k injekci si nezapomeňte vzít všechny nezbytné injekční pomůcky. Tyto dodatečné injekční pomůcky Vám poskytne Váš poskytovatel zdravotní péče (např. Váš lékárník nebo centrum pro léčbu hemofilie).

Přípravek CEVENFACTA může být aplikován v centru pro léčbu hemofilie, v ordinaci Vašeho poskytovatele zdravotní péče nebo doma. Léčba při prvních známkách krvácení je důležitá pro zvládnutí krvácení.

Začněte s léčbou krvácení do nejdříve, ideálně do 2 hodin.

- V případě mírného nebo středně závažného krvácení (např. kloub, povrchový sval, měkká tkáň a sliznice) byste měl(a) podat léčbu co nejdříve, ideálně doma.
- V případě závažného krvácení (např. život nebo končetinu [horní nebo dolní] ohrožující krvácení, nitrolebeční krvácení [v lebce] nebo krvácení do trávicího traktu [v žaludku nebo ve střevech]) je třeba kontaktovat Vašeho lékaře.

Obvykle se závažná krvácení léčí v nemocnici a dávka přípravku CEVENFACTA může být podána na cestě tam.

Bez porady s lékařem neužívejte přípravek déle než 24 hodin.

- Pokaždé, když použijete tento léčivý přípravek, oznamte to co nejdříve svému poskytovateli zdravotní péče.
- Pokud není krvácení pod kontrolou do 24 hodin, okamžitě kontaktujte svého poskytovatele zdravotní péče nebo rychlou záchrannou službu. Obvykle budete potřebovat hospitalizaci.

Pokyny týkající se rekonstituce léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v **Návodu k použití** na konci této příbalové informace (bod 7).

Roztok podávejte ve formě injekce do žíly během 2 minut nebo méně.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dávka

Váš poskytovatel zdravotní péče Vám řekne, jaké množství přípravku CEVENFACTA používat a kdy si máte tento přípravek podávat, na základě Vaší hmotnosti, zdravotního stavu a typu krvácení.

Léčba epizod krvácení

Léčbu tímto léčivým přípravkem je třeba začít ihned, jakmile se objeví příhoda krvácení.

Mírné až středně závažné krvácení:

U mírných až středně závažných epizod krvácení nemá doba trvání léčba doma překročit 24 hodin. Pokračování domácí léčby po 24 hodinách je možné zvážit pouze po konzultaci s centrem pro léčbu hemofilie.

Závažné krvácení

Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se doma objeví známky nebo příznaky závažného krvácení.

Počáteční dávka může být podána na cestě do centra pro léčbu hemofilie nebo do ordinace Vašeho poskytovatele zdravotní péče, abyste se vyhnul(a) jakémukoliv zpoždění léčby.

Vždy užívejte tento přípravek přesně v souladu s příbalovou informací nebo podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Způsob podání

Pokyny týkající se rekonstituce léčivého přípravku před podáním a pokyny pro podání jsou uvedeny v **Návodu k použití** na konci této příbalové informace (bod 7).

Jestliže jste použil(a) více přípravku CEVENFACTA, než jste měl(a)

Pokud použijete příliš velké množství přípravku CEVENFACTA, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek CEVENFACTA,

Pokud zapomenete použít přípravek CEVENFACTA, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté nežádoucí účinky

(mohou ovlivnit až 1 z 10 osob)

- Závrať
- Bolest hlavy
- Nepříjemný pocit v místě injekce
- Krevní výron (modřina) v místě injekce
- Zvýšená tělesná teplota
- Hematom (modřina) po výkonu
- Reakce související s podáním injekce

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek CEVENFACTA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za značkou EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

K rekonstituci přípravku CEVENFACTA používejte pouze materiál dodaný v sadě.

Po rekonstituci musí být přípravek uchován v injekční lahvičce a podán do 4 hodin.

Jakýkoliv nepoužitý roztok musí být vyhozen 4 hodiny po rekonstituci.

Tento přípravek nepoužívejte, pokud si všimnete, že tekutina po smíchání obsahuje pevné částice nebo je zakalená.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek CEVENFACTA obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní koagulační faktor VIIa (eptakog beta (aktivovaný))
- Pomocné látky:
Prášek: Arginin-hydrochlorid, isoleucin, dihydrát natrium-citrátu, glycin, lysin-hydrochlorid, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Rozpouštědlo: voda pro injekci
Viz bod 2 „CEVENFACTA obsahuje sodík“

Prášek pro injekční roztok obsahuje: 1 mg/inj. lahvička (odpovídá 45 KIU/inj. lahvička), 2 mg/ inj. lahvička (odpovídá 90 KIU/inj. lahvička), 5 mg/inj. lahvička (odpovídá 225 KIU/inj. lahvička).

Po rekonstituci je koncentrace roztoku přibližně 1 mg/ml (45 KIU/ml) eptakogu beta (aktivovaného). 1 KIU se rovná 1 000 IU (mezinárodní jednotky).

Jak přípravek CEVENFACTA vypadá a co obsahuje toto balení

Injekční lahvička s práškem obsahuje bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek a předplněná injekční stříkačka s rozpouštědlem obsahuje čirý a bezbarvý roztok. Rekonstituovaný roztok musí být čirý až mírně matný.

Jedno balení přípravku CEVENFACTA obsahuje:

- 1 skleněnou injekční lahvičku s práškem pro injekční roztok,
- 1 sterilní adaptér injekční lahvičky pro rekonstituci, vybaven 5µm filtrem,
- 1 předplněnou injekční stříkačku s vodou pro injekci,
- 1 píst a zarážku.

Velikosti balení: 1 mg (45 KIU), 2 mg (90 KIU) a 5 mg (225 KIU).

Držitel rozhodnutí o registraci

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies
Tour W
102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage
92800 Puteaux
Francie

Výrobce

LFB Biotechnologies
Zone d'activité de Courtabœuf
3 Avenue des Tropiques
91940 Les Ulis
France
+33 1 69 82 70 10

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

NÁVOD K POUŽITÍ:

PŘEČTĚTE SI POZORNĚ TYTO POKYNY DŘÍVE, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK CEVENFACTA POUŽÍVAT

Přípravek CEVENFACTA se dodává jako prášek. Před injekcí musí být rozředěn (rekonstituován) s rozpouštědlem dodaným v injekční stříkačce. Rozpouštědlo je voda pro injekci. Rekonstituovaný přípravek CEVENFACTA musí být podán injekčně do žíly (pouze intravenózní podání).

Tato sada poskytuje vybavení potřebné k rekonstituci tohoto léku. Pro aplikaci injekce tohoto léku jsou potřebné další materiály. Tyto materiály Vám dodá poskytovatel zdravotní péče (např. Váš lékárník nebo centrum pro léčbu hemofilie).

Lékař nebo zdravotní sestra Vám a/nebo Vaši pečující osobě ukáže, jak připravit a injekčně podat přípravek CEVENFACTA. Nepoužívejte tuto sadu bez řádného nácviku od poskytovatele zdravotní péče nebo od centra pro léčbu hemofilie.

Při přípravě a aplikaci injekce tohoto léku používejte čistou a sterilní (aseptickou) techniku.

Vaše sada s přípravkem CEVENFACTA obsahuje:

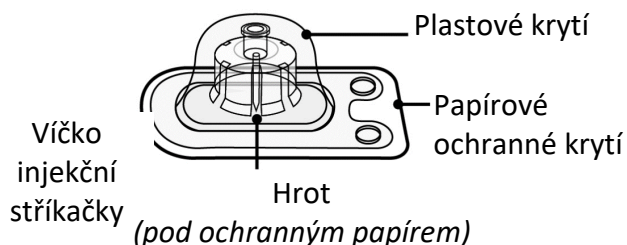
- 1 skleněnou injekční lahvičku s práškem pro injekční roztok,
- 1 sterilní adaptér injekční lahvičky pro rekonstituci, vybaven 5µm filtrem,
- 1 předplněnou injekční stříkačku s vodou pro injekci,
- 1 píst a zátku.

Lahvička s práškem

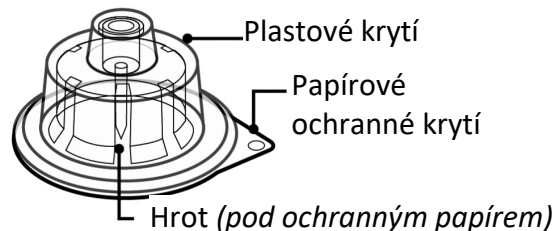


Adaptéry na injekční lahvičky* a obaly

1mg a 2mg adaptér injekční lahvičky

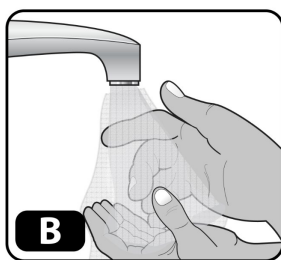


5mg adaptér injekční lahvičky

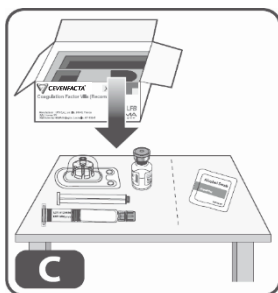


***POZNÁMKA: Vaše sada přípravku CEVENFACTA bude obsahovat pouze jeden adaptér injekční lahvičky.**

- Zkontrolujte název, sílu a barvu balení a ujistěte se tak, že obsahuje správný přípravek (1mg balení je žluté, 2mg balení je zelené a 5mg balení je fialové).
- Před zahájením kroků pro rekonstituci přípravku CEVENFACTA očistěte rovný povrch.
- Umyjte si ruce mýdlem a vodou a otřete je čistým ručníkem nebo je nechte uschnout na vzduchu (**Obr. B**).



- Vytáhněte obsah jedné sady a jeden alkoholový tampon. Věci umístěte na čistý povrch (**Obr. C**).



- Veškerý obsah sady zkontrolujte. Dbejte na to, aby měla každá injekční lahvička stříkačku odpovídající barvy.

Obsah nepoužívejte, pokud spadl nebo se poškodil. Místo toho použijte novou sadu.

- Pokud nemá injekční lahvička a předplněná injekční stříkačka pokojovou teplotu, přiveďte je k pokojové teplotě. Můžete to učinit tak, že je podržíte v rukách, dokud je v rukách nepocítíte jako stejně teplé.

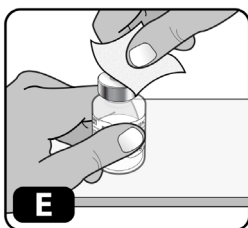
Injekční lahvičku a předplněnou injekční stříkačku nezahřívajte žádným jiným způsobem.

- Sundejte plastové víčko z injekční lahvičky (**Obr. D**).

Pokud je plastové víčko uvolněné nebo chybí, injekční lahvičku nepoužívejte.



- Otrěte pryžovou zátku alkoholovým tamponem (**Obr. E**) a nechte ji uschnout po dobu několika sekund na vzduchu, abyste zajistil(a), že je pokud možno bez choroboplodných zárodků.

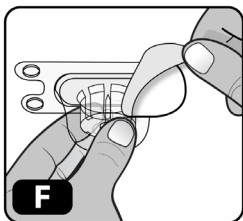


- Po očištění tamponem se **pryžové zátky nedotýkejte prsty** a zamezte tomu, aby se **pryžová zátka dotkla jakéhokoliv jiného předmětu, dokud nepřipojíte adaptér injekční lahvičky, protože může dojít k přenosu choroboplodných zárodků.**

2) Připojte adaptér injekční lahvičky

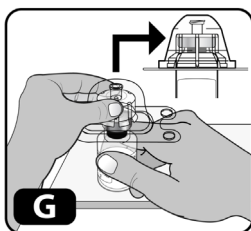
- Odloupněte ochranné papírové krytí z obalu adaptéru injekční lahvičky (**Obr. F**).

Pokud není ochranné papírové krytí zcela utěsněno nebo pokud je narušené, adaptér injekční lahvičky nepoužívejte.

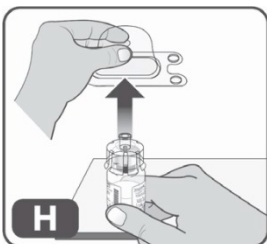


Adaptér injekční lahvičky nevytahujte z ochranného krytu pomocí prstů. Pokud se dotknete hrotu na adaptéru injekční lahvičky, můžete ze svých prstů přenést choroboplodné zárodky na hrot.

- Umístěte injekční lahvičku na čistý rovný povrch a držte ji jednou rukou, pomocí druhé ruky držte plastové krytí (s adaptérem injekční lahvičky uvnitř) přímo nad injekční lahvičkou a hrot adaptéru vyrovnejte se střední částí šedé pryžové zátky.
- Silně zatlačte plastové krytí směrem dolů, aby hrot adaptéru injekční lahvičky prorazil pryžovou zátku (můžete slyšet/vidět jeho zaklapnutí na své místo) (**Obr. G**).



- Jemně stlačte plastové krytí a nadzvednutím jej odstraňte z adaptéru injekční lahvičky (**Obr. H**).



Poté, co odstraníte plastové krytí, se nedotýkejte horní části adaptéru injekční lahvičky, abyste předešli přenosu choroboplodných zárodků ze svých prstů.

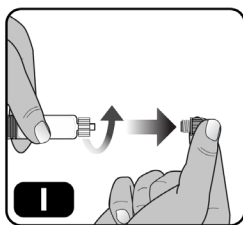
POZNÁMKA: 5m adaptér injekční lahvičky nemusí na lahvičku dosednout rovně, ale je plně funkční. Jak bylo zmíněno dříve, Vaše sada s přípravkem CEVENFACTA bude obsahovat pouze jeden adaptér injekční lahvičky: ten, který je vhodný na injekční lahvičku obsaženou v sadě.

3) Nasadíte předplněnou injekční stříkačku a vložte píst

- Odstraňte víčko z předplněné injekční stříkačky tak, že podržíte tělo injekční stříkačky jednou rukou a pomocí druhé ruky odšroubujete víčko injekční stříkačky (otáčejte doleva) (**Obr. I**).

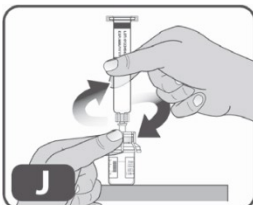
Nedotýkejte se hrotu injekční stříkačky pod víčkem injekční stříkačky, abyste předešli přenosu choroboplodných zárodků ze svých prstů.

Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud je víčko injekční stříkačky uvolněné nebo chybí.



- Držte okraje adaptéru injekční lahvičky a našroubujte ho na předplněnou injekční stříkačku (otáčejte doprava) o několik otočení, dokud se nezačne utahovat (**Obr. J**).

Bud'te opatrní, abyste ji neutáhli příliš, protože později budete muset injekční stříkačku odstranit.



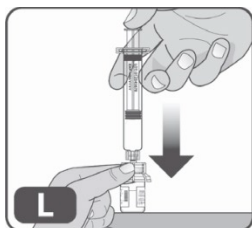
- K připojení pístu na injekční stříkačku jednou rukou držte píst za široký konec a tělo injekční stříkačky druhou rukou.
- Vložte píst do stříkačky, pak šroubujte o několik otočení (otáčejte doprava), aby se píst připevnil k šedé pryžové zátce v injekční stříkačce (**Obr. K**).



4) Míchejte léčivý přípravek v injekční lahvičce

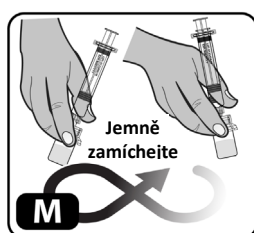
- Velmi pomalu zatlačte píst do dolní části injekční stříkačky, abyste veškerou tekutinu přemístili z injekční stříkačky do injekční lahvičky (**Obr. L**).

Netlačte příliš rychle, protože to může vytvořit nadměrnou pěnu a vzduch v injekční lahvičce.



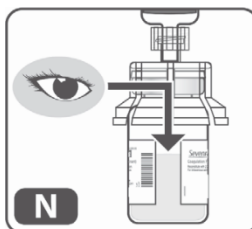
- Jemně zatočte injekční lahvičkou nebo ji rolujte mezi rukama, dokud se veškerý prášek nerozpustí (**Obr. M**).

Injekční lahvičkou netřeste, protože to vytváří pěnu a vzduch.



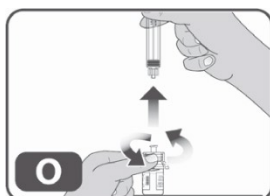
- Zkontrolujte smíchaný roztok (**Obr. N**). Musí být čirý až mírně matný. Veškerý prášek musí být rozpuštěný a v tekutině nesmí být žádné pevné částice.

Tento léčivý přípravek nepoužívejte, pokud tekutina obsahuje tuhé částice nebo je po smíchání zakalená. Začněte s novou sadou.



5) Sundejte prázdnou injekční stříkačku z adaptéru injekční lahvičky

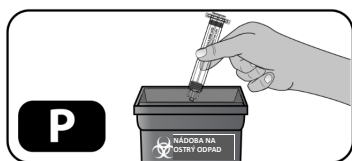
- Aniž byste natáhli jakýkoliv léčivý přípravek zpět do injekční stříkačky, odšroubujte injekční stříkačku z adaptéru injekční lahvičky (otáčejte doleva), dokud nebude zcela oddělená (**Obr. O**).



- Vyhoďte prázdnou injekční stříkačku do schválené nádoby na ostré předměty (**Obr. P**).

Neodstraňujte adaptér injekční lahvičky.

Nedotýkejte se horní části luer lock na adaptéru injekční lahvičky. Pokud se dotknete této horní části, můžete přenést choroboplodné zárodky ze svých prstů.



6) Smíchejte další injekční lahvičku/lahvičky a injekčně aplikujte dávku

- Pokud Vaše dávka vyžaduje více než jednu injekční lahvičku, opakujte výše uvedené kroky s dalšími sadami, dokud nedosáhnete své požadované dávky.
- Natáhněte tekutý léčivý přípravek z injekční lahvičky/lahviček pomocí sterilní injekční stříkačky dodané Vaší lékárnou, která je dostatečně velká, aby se do ní vešla Vaše předepsaná dávka.
- Přípravek CEVENFACTA musí být podán do 4 hodin po rekonstituci (**Obr. Q**).

Nepoužívejte, pokud od rekonstituce uplynuly více než 4 hodiny.



- Přípravek CEVENFACTA lze podat jako injekci do žíly během 2 minut nebo méně, podle pokynů daných Vaším poskytovatelem zdravotní péče.

7) Prázdné injekční lahvičky od léčivého přípravku vyhod'te

- Po rekonstituci a injekci bezpečně zlikvidujte injekční lahvičku s připojeným adaptérem injekční lahvičky, injekční stříkačku a jakékoliv jiné odpadní materiály do schválené nádoby na ostré předměty (**Obr. R**).

Nevyhazujte do komunálního odpadu.

Před likvidací injekční lahvičku a adaptér injekční lahvičky nerozdělujte.

Žádné součásti ze sady nepoužívejte opakovaně.



Pro řádnou likvidaci do nádoby na ostré předměty postupujte podle platných místních nařízení a norem.

Skladování

Přípravek CEVENFACTA se dodává v sadě, kterou je třeba uchovávat při teplotě do 30 °C.
Obsah sady neotevírejte, dokud nejste připraven(a) ji použít.
Chraňte před mrazem a neuchovávejte rekonstituovaný roztok přípravku CEVENFACTA v injekčních stříkačkách.
Rekonstituovaný roztok přípravku CEVENFACTA nevystavujte přímému slunečnímu záření.

Důležité informace

**Přípravek CEVENFACTA je určen pouze pro injekci do žíly (intravenózní podání).
Nepodávejte injekčně žádným jiným způsobem, např. pod kůži (subkutánně) nebo do svalu (intramuskulárně).
Pokud se objeví problémy, kontaktujte svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.**