

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CEVENFACTA 1 mg (45 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti
CEVENFACTA 2 mg (90 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti
CEVENFACTA 5 mg (225 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

CEVENFACTA 1 mg (45 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab nominaalselt 1 mg beetaeptakogi (aktiveeritud) (45 KRÜ viaalis), mis vastab ligikaudselt kontsentratsioonile 1 mg/ml (45 KRÜ/ml), lahustatuna 1,1 ml süstevees.

CEVENFACTA 2 mg (90 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab nominaalselt 2 mg beetaeptakogi (aktiveeritud) (90 KRÜ viaalis), mis vastab ligikaudselt kontsentratsioonile 1 mg/ml (45 KRÜ/ml), lahustatuna 2,2 ml süstevees.

CEVENFACTA 5 mg (225 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti

Iga viaal sisaldab nominaalselt 5 mg beetaeptakogi (aktiveeritud) (225 KRÜ viaalis), mis vastab ligikaudselt kontsentratsioonile 1 mg/ml (45 KRÜ/ml), lahustatuna 5,2 ml süstevees.

Tugevuse (RÜ) määramiseks on kasutatud hüübimisanalüüsi. 1 KRÜ võrdub 1000 RÜ (rahvusvaheline ühik).

Beetaeptakog (aktiveeritud) on rekombinantne hüübimisfaktor VIIa (rFVIIa) molekulmassiga ligikaudu 50 000 daltonit, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogiaga küülikupiimast.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Valge või valkjas lüofiliseeritud pulber.
Lahusti: selge ja värvitu lahus.

Lahuse pH on ligikaudu 6. Osmolaalsus on ligikaudu 290 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

CEVENFACTA on näidustatud verejooksuepisoodide raviks ja verejooksu ennetamiseks täiskasvanutel ja noorukitel (12-aastased ja vanemad), kellele tehakse operatsioon või invasiivseid protseduure ja kuuluvad järgmistesse patsiendirühmadesse:

- VIII või IX hüübimisfaktori vastaste inhibiitorite suure tiitriga (st ≥ 5 Bethesda ühikut (BU)) kaasasündinud hemofiiliaga patsiendid;
- inhibiitorite väikese tiitriga kaasasündinud hemofiiliaga patsiendid (BU < 5), kellel võib eeldada tugevat anamnestilist reaktsiooni VIII või IX faktori manustamisele või kes on eeldatavalt VIII või IX faktori annuste suurendamise suhtes refraktoorsed.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima hemofiilia ja/või veritsushäirete ravis kogenud arst.

Annustamine

Annus ja ravi kestus sõltuvad verejooksu asukohast ja raskusastmest või operatsiooni/protseduuri tüübist, kiire hemostaasi vajadusest, manustamissagedusest ning patsiendi teadaolevast reaktsioonist faktorit VIIa sisaldavatele möödamineva aktiivsusega ainetele eelnevate verejooksude ajal.

Koagulatsiooni hindamise laboratoorse(te) analüüsi(de) näitajad (protrombiini aeg (*prothrombin time*, PT) / rahvusvaheline normitud suhe (*international normalised ratio*, INR), aktiveeritud osaline tromboplastiini aeg (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), VII faktori hüübimisaktiivsus (hüübimisaeg) (FVII:C)) ei pruugi olla korrelatsioonis ega ennustada selle ravimi hemostaatilist efektiivsust.

CEVENFACTA ravi annus, manustamise sagedus ja ravi kestus peavad põhinema patsiendi kliinilisel ravivastusel ning hemostaasi hindamisel.

Selle ravimi maksimaalseid talutavaid annuseid ei ole määratud ning kumulatiivseid ööpäevaseid annuseid, mis ületavad 1025 µg/kg, ei ole uuritud.

Verejooksu episoodide ravi

Selle ravimiga tuleb ravi alustada kohe, kui tekib verejooks.

Soovitavat algannust tuleb kohandada tabelis 1 toodud kriteeriumide alusel.

Kerge kuni mõõdukate verejooksu episoodide korral ei tohi koduse ravi kestus ületada 24 tundi. Kodust ravi võib jätkata ainult pärast hemofiiliaravi keskusega konsulteerimist.

Juhul kui kodus ilmnevad tõsise verejooksu nähud või sümptomid, peavad patsiendid otsima viivitamatut arstiabi. Ravi edasilükkumise vältimiseks võib vahepeal algannuse manustada kodus.

Juhul kui adekvaatset hemostaatilist ravivastust ei saavutata (nt 24 tunni jooksul pärast CEVENFACTA esmakordset manustamist kerge ja mõõdukate verejooksude korral), tuleb igal juhul kaaluda alternatiivset ravi.

Tabel 1. Annustamine verejooksuepisoodide ravi korral

Verejooksu tüüp	Annustamiskeemi soovitus	Ravi kestus
Kerge ja mõõdukas	75 µg/kg iga 3 tunni järel, kuni saavutatakse hemostaas.	Jätkake ravi, et toetada paranemist ja ennetada korduvat verejooksu pärast hemostaasi saavutamist, et säilitada hemostaatiline kinnis.
Liigesed, pindmised lihased, pehmed	või Algannus 225 µg/kg. Juhul kui hemostaasi ei saavutata 9 tunni jooksul, võib vajaduse korral	

koed ja limaskestad.	manustada hemostaasi saavutamiseks iga 3 tunni järel täiendava 75 µg/kg annuse. Selle ravimi algannuse valimisel tuleb arvestada järgmiste teguritega. • Verejooksu raskusaste ja asukoht ning kiire hemostaasi vajadus • Manustamise sagedus • Patsiendi teadaolev reaktsioon faktorit VIIa sisaldavatele möödamineva aktiivsusega ainetele eelnevate verejooksude ajal	Verejooksu asukoht ja raskusaste peaks määrama ravi kestuse.
Raske Eluohtlik või jäsmeid ohustav verejooks, niude-nimmelihas (<i>m. iliopsoas</i>) ja süvalihased koos neurovaskulaarse kahjustusega, retroperitoneaalne ruum, intrakraniaalne ruum või seedetrakt.	Algselt 225 µg/kg, seejärel vajaduse korral 6 möödudes 75 µg/kg iga 2 tunni järel, kuni saavutatakse hemostaas. Järgnev annustamine. Pärast hemostaasi saavutamist peab annustamise otsus põhinema kliinilisel hinnangul ja verejooksu tüübil, pidades silmas asjakohaseid hoiatusi ning ettevaatusabinõusid (vt lõik 4.4).	Jätkake ravi, et toetada paranemist ja ennetada korduvat verejooksu. Ravi kestuse peaks määrama verejooksu asukoht ja raskusaste ning teiste prokoagulatiivsete ravimite kasutamine.

Kliinilises uuringus PerSept 1 oli raskete verejooksude kohta vähe andmeid.

Verejooksu ennetamine kirurgiliste või invasiivsete protseduuride ajal

CEVENFACTA annustamine verejooksu ennetamiseks kirurgiliste või invasiivsete protseduuride ajal (perioperatiivne ravi) on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Annustamine perioperatiivse verejooksu ennetamise korral

Kirurgilise protseduuri tüüp	Annustamisskeemi soovitus	Ravi kestus
Väike Sealhulgas tüsistusteta hamba eemaldamine, perifeerne tsentraalkateetri sisestamine, kateetri Port-a-Cath paigaldamine jne	Algannus: 75 µg/kg vahetult enne operatsiooni või invasiivse protseduuri algust; seejärel Järgmised annused: 75 µg/kg iga 2 tunni järel esimese 48 tunni jooksul pärast algannust.	Enamikku väiksemaid protseduure tuleb hemostaasi saavutamiseks ravida 48 tundi. Arsti äranägemisel võib seda ravimit manustada harvemini kui iga 2 tunni järel ja/või vähem kui 48 tunni jooksul.
Suur	Operatsioonieelsed ja operatsiooniaegsed annused: 200 µg/kg vahetult enne operatsiooni, seejärel 75 µg/kg iga 2 tunni järel kogu operatsiooni vältel	Seda ravimit tuleb manustada vähemalt 5 operatsioonijärgset päeva (120 tundi) ja nii kaua,

	Pärast operatsiooni võib manustada järgmisi annuseid: • Esimese 48 tunni jooksul: 75 µg/kg iga 2 tunni järel • 3. kuni 4. päeval: 75 µg/kg iga 2 kuni 4 tunni järel • 5. kuni 6. päeval: 75 µg/kg iga 2 kuni 6 tunni järel • 7. kuni 10. päeval: 75 µg/kg iga 2 kuni 8 tunni järel • 11. päeval ja edaspidi: 75 µg/kg iga 2 kuni 12 tunni järel Tervishoiuteenuse osutaja võib annuseid ja annustamisintervalle kohandada, võttes aluseks kliinilise hinnangu ja patsiendi teadaoleva reaktsiooni faktorit VIIa sisaldavatele mõõdamineva aktiivsusega ainetele. Pärast operatsiooni soovitatakse ravimit CEVENFACTA (75 µg/kg) manustada ka enne dreeni paigaldust või õmbluste eemaldamist või füsioteraapiat.	kui see on vajalik hemostaasi saavutamiseks ja haavade paranemise toetamiseks.
--	--	---

Põhjalik jälgimine on oluline võimalike operatsioonijärgsete verejooksude varajaseks avastamiseks, mis võivad vajada annustamisintervallide kohandamist.

Eripopulatsioonid

Annustamisskeemi eakatele ja neeru- või maksakahjustusega patsientidele ei ole veel kindlaks tehtud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

CEVENFACTA efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, kuid soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Kooskõlas Euroopa Ravimiameti soovitustega ei ole CEVENFACTA kasutamine asjakohane kaasasündinud hemofiilia raviks lastel alates sünnist kuni alla 6 kuu vanuseni.

Manustamisviis

Juhiseid ravimpreparaadi lahustamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.
Manustage lahus veenisiseses boolussüstena 2 minuti jooksul või kiiremini.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Ülitundlikkus küülikute või küüliku valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Tromboos

Teave selle ravimpreparaadi ohutuse kohta patsientidel, kellel on anamneesis arteriaalne või venoosne trombembooliline haigus, on piiratud, kuna sellised patsiendid jäeti CEVENFACTA kliinilistest uuringutest välja. Selliseid reaktsioone on kirjeldatud alfaeptakogi ja aPCC/PCC (aktiveeritud või aktiveerimata protrombiini kompleks) kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgse järelevalve käigus.

Selle ravimpreparaadi kasutamisel võib järgmistel patsientidel olla suurem trombembooliliste tüsistuste risk:

- patsiendid, kellel on anamneesis kaasasündinud või omandatud hemofiilia ning kes on saanud samaaegset ravi aPCC/PCC või teiste hemostaatiliste ainetega (vt lõik 4.5);
- patsiendid, kellel on anamneesis ateroskleroos, koronaararterite haigus, tserebrovaskulaarne haigus, muljumisvigastus, septitseemia või trombemboolia.

Seda ravimit saavaid patsiente tuleb jälgida hüübimissüsteemi aktiveerumise või tromboosi nähtude ja sümptomite tekke suhtes. Siis kui intravaskulaarne koagulatsioon või kliiniline tromboos on laboratoorselt kinnitatud, tuleb selle ravimpreparaadi annust vähendada või ravi katkestada, olenevalt patsiendi seisundist.

Ülitundlikkusreaktsioonid

See ravimpreparaat võib põhjustada ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaksiat. Sümptomiteks võivad olla muu hulgas nõgestõbi, sügelus, lööve, hingamisraskused, turse suu ja kõri ümber, pigistustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või minestamine ja madal vererõhk. Ülitundlikkusreaktsioonide korral peavad patsiendid ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole.

Patsientidel, kellel on teadaolev IgE-põhine ülitundlikkus kaseiini suhtes, võib olla suurem risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks. Ülitundlikkuse nähtude või sümptomide ilmnemise korral tuleb ravi lõpetada. Hilisem ravi selle ravimiga peab põhinema riskide ja kasu põhjalikul hindamisel.

Neutraliseerivad antikehad

Selle ravimi kasutamise korral võivad tekkida neutraliseerivad antikehad. Juhul kui seda ravimit kasutades ei saavutata piisavat hemostaasi, tuleb võimaliku põhjusena kahtlustada neutraliseerivate antikehade teket ning kliiniliste näidustuste alusel teha analüüsid.

Neutraliseerivaid antikehi teiste VIIa faktorit sisaldavate toodete suhtes on täheldatud kaasasündinud VII faktori puudulikkusega patsientidel, mis on beetaeptakogi (aktiveeritud) heakskiitmata kasutusnäidustus.

Eakad

Ravimi ohutus ja efektiivsus eakatel patsientidel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Maksa- või neerukahjustusega patsiendid

Ravimi ohutus ja efektiivsus neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Naatriumi sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe süste kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringuid ei ole selle ravimpreparaadiga läbi viidud.

Teiste FVIIa faktorit sisaldavate ravimite farmakoloogilisest kasutamisest saadud kliiniline kogemus näitab trombootiliste tüsistuste suurenenud riski, kui neid kasutatakse samaaegselt aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentratsioonidega (vt lõik 4.4).

Alfaeptakogiga tehtud mittekliinilise uuringu põhjal ei ole soovitatav ka rFVIIa ja rFXIII koos kasutada. Puuduvad kliinilised andmed rFVIIa ja rFXIII koostoimete kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed beetaeptakogi (aktiveeritud) kasutamise kohta rasedatel.

Ettevaatusabinõuna on soovitatav vältida selle ravimpreparaadi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas beetaeptakog (aktiveeritud) eritub inimese rinnapiima. Beetaeptakogi (aktiveeritud) mõju rinnapiima tekkele ja ravimi olemasolu rinnapiimas ei ole hinnatud. Tuleb teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmise või katkestada ravimi CEVENFACTA kasutamine või loobuda sellest, võttes arvesse rinnaga toimisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Loomkatsed ei ole näidanud otseseid ega kaudseid kahjulikke toimeid meeste fertiilsusele. Fertiilsuse andmed inimeste kohta puuduvad. Seega ei ole beetaeptakogi (aktiveeritud) toime mehe ja naise fertiilsusele teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimeaine beetaeptakog (aktiveeritud) mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Toimeaine beetaeptakog (aktiveeritud) manustamise järel võib esineda peeringlust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kokku 103 patsienti said vähemalt ühe annuse beetaeptakogi (aktiveeritud). Integreeritud analüüsis kasutatud kogu ohutuspopulatsioon (vt tabel 3) hõlmas 75 individuaalset patsienti, kellele tehti neljas kliinilises uuringus kokku 1117 raviepisoodi jooksul 3418 infusiooni. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid ebamugavustunne infusioonikohas (1,3%), infusioonikoha hematoom (1,3%), protseduurijärgne hematoom (1,3%), infusiooniga seotud reaktsioon (1,3%), kehatemperatuuri tõus (1,3%), peeringlus (1,3%) ja peavalu (1,3%). Viiendas kliinilises uuringus (uuring LFB-FVIIA-009-19) said veel kakskümmend kaheksa (28) patsienti ühe intravenoosse boolusannuse beetaeptakogi (aktiveeritud): uuring LFB-FVIIA-009-19 ohutusandmete kokkuvõtte on esitatud allpool.

Lapsed

Integreeritud ohutusanalüüsi kaasatud 75 patsiendist 34 olid noorukid ja lapsed: 13 (17%) olid alla 6-aastased, 15 (20%) olid 6-aastased kuni alla 12-aastased ja 6 (8%) olid alla 18-aastased.

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel on eeldatavasti sama mis täiskasvanutel.

Kõrvaltoimete tabel

Selles lõigus on kasutatud järgmisi esinemissageduse kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabelis 3 on loetletud kõrvaltoimed.

Tabel 3. Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete koondandmed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed (eelistermin)	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage
	Peavalu	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Ebamugavustunne süstekohas	Sage
	Süstekoha hematoom	Sage
Uuringud	Kehatemperatuuri tõus	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Protseduurijärgne hematoom	Sage
	Süstega seotud reaktsioon	Sage

Uuringus LFB-FVIIa-009-19 hinnati ainult ühte kerge peavalu episoodi (75 µg/kg rühmas) seotuks beetaeptakogiga (aktiveeritud) ning see lahenes uuringu lõpuks. Raskeid kõrvaltoimeid ei ilmnunud. Üldiselt ei muutnud uuringu 009-19 ohutusandmed CEVENFACTA ülalkirjeldatud ohutusprofiili.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immunogeensus

Kolme keskse kliinilise uuringu PerSept koondatud ohutusandmete põhjal oli 60-st patsiendist viiel CEVENFACTA-vastaste antikehade skriininganalüüs algtasemel (enne kokkupuudet selle ravimpreparaadiga) ja järelvisiitidel positiivne. Kahel patsiendil olid täiendava kinnitava CEVENFACTA-vastaste antikehade analüüsi alusel lühiajalised CEVENFACTA-vastased antikehad; need kinnitati kui mitteneutraliseerivad antikehad.

Selle ravimpreparaadiga ravi ajal ei tekkinud ühelgi patsiendil küüliku piimavalgu vastaseid antikehi. Kuid nii nagu kõik terapeutilised valgud, võib ka see põhjustada immunogeensusust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaud.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes üleannustamisi ei esinenud.

Annustamisskeemi ei tohiks tahtlikult suurendada soovitatavatest annustest suuremaks, kuna puudub teave kaasneda võiva lisariski kohta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vere hüübimisfaktorid, ATC-kood: B02BD08

Toimemehhanism

Normaalsetes tingimustes käivitab faktor FVIIa hüübimise pärast selle kokkupuudet koefaktoriga (*tissue-factor*, TF) rakupinnal. Siis kui kompleks on moodustunud, aktiveerib see peamiselt X faktori faktoriks Xa ja IX faktori faktoriks IXa. X faktori aktiveerimine faktoriks Xa käivitab ühise hüübimisraja, mille käigus protrombiin aktiveeritakse trombiiniks, mis seejärel muundab fibrinogeeni fibriiniks, moodustades hemostaatilise punni ja saavutades seeläbi trombi moodustumise verejooksu asukohas (hemostaas). See reaktsioon võimendub VIII ja IX faktori juuresolekul mitu korda. A või B hemofiilia patsientidel puuduvad VIII ja IX faktori molekulid või need ei toimi, mis takistab hüübimisraja võimendumist. See põhjustab haiguslikke verejooke, mis võivad mõnikord olla eluohtlikud.

Neil patsientidel aktiveerib VIIa faktor hüübimise loomuliku, „koefaktorist sõltuva“, mehhanismi kaudu. Siiski on VIIa faktorit kasutades hemostaasi saavutamiseks vajalikud terapeutilised annused palju kõrgemad kui tavaline VII(a) faktori kontsentratsioon veres. Nende loomulikust suuremate VIIa faktori annuste olemasolu käivitab kaks täiendavat hüübimisrada.

Teine, „koefaktorist sõltumatu“ hüübimisrada viib sarnaselt „koefaktorist sõltuva“ hüübimisraja toimemehhanismile Xa faktori tekkeni aktiveeritud trombotsüütide pinnal, ilma et koefaktoril oleks vaja VIIa faktori rakupinnale kinnitada ja selle struktuuri muuta. Lisaks leevendab suurte VIIa faktori annuste kasutamine ka FVIIa loomulikku ja pidevat inhibeerimist VII faktori sümogeeni poolt. Kolmandas rajas konkureerib FVIIa aktiveeritud C-valguga (*activated protein C*, aPC), seondudes endoteeli C-valgu retseptoriga (*endothelial protein C receptor*, EPCR). Seega moduleerib FVIIa antikoagulatsiooni, piirates Va faktori– FXa kofaktori – lõhustamist aPC poolt.

Nende kolme raja kombinatsioon võimaldab VIIa faktoril minna mööda FVIIIa või FIXa vajadusest, taastades hemostaasi nende puudumisel või isegi inhibiitorite juuresolekul.

Farmakodünaamilised toimed

Koagulatsiooni hindamise laboratoorsed analüüsid ei pruugi olla korrelatsioonis ega ennustada selle ravimi hemostaatilist efektiivsust.

Ib faasi kliiniline uuring näitas selle ravimi annusest ja kontsentratsioonist sõltuvat farmakodünaamilist toimet hüübimissüsteemile, sealhulgas aPTT ja PT lühenemist ning trombotsüütidega trombiini tekke testi (*thrombin generation test*, TGT) ja trombi maksimaalse tugevuse (fibriinipõhine tromboelastomeetria) suurenemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Selle ravimi efektiivsust hinnati kolmes III faasi kliinilises uuringus kokku 60-l kaasasündinud A- või B-hemofiilia ja inhibiitoritega meespatsiendil. Selle ravimi ohutust hinnati nendes kolmes kliinilises uuringus ja samuti Ib faasi uuringus (15 patsienti) ning täiendavas kliinilises uuringus, mille esmane eesmärk oli farmakokineetika hindamine (28 patsienti), kokku 103 kordumatut meespatsienti, kellel oli kaasasündinud A- või B-hemofiilia koos inhibiitoritega .

Verejooksude ravi efektiivsus täiskasvanutel ja noorukitel:

PerSept 1 oli III faasi mitmekeskuseline avatud randomiseeritud risturing kahe algse annustamisskeemiga. Selle uuringu üldeesmärk oli hinnata ravimi kahe annustamisskeemi ohutust ja efektiivsust verejooksuepisoodide kõigi raskusastmete (kerge, mõõdukas ja raske) lõikes ning hinnata selle farmakokineetikat. Uuringuprotokolli kohaselt tuli kaasata ≥ 12 -aastased (kuni 75-aastased (kaasa arvatud)) patsiendid, kellel on kaasasündinud VIII või IX faktori inhibiitoritega A- või B-hemofiilia (positiivse inhibiitori testi BU läviväärtus oli 5).

Kõik kaasamiskriteeriumid täitnud patsiendid randomiseeriti uuringut alustama raviskeemiga 75 $\mu\text{g/kg}$ või 225 $\mu\text{g/kg}$ seda ravimpreparaati.

Uuringusse kaasati 27 täiskasvanud ja noorukieas patsienti (≥ 12 -aastat kuni alla 65-aastat), keda hinnati 468 verejooksuepisoodi ravi osas, mediaanväärtusega 12 verejooksuepisoodi ühe patsiendi kohta.

„Hea“ või „suurepärase“ ravivastusega edukalt ravitud verejooksuepisoodide osakaalu analüüsi tulemused (kasutades neljapunktilist hindamisskaalat) – sõltumata raskusastmest – 12 tundi pärast selle ravimpreparaadi esmast manustamist (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja), milles puuduvaid vastuseid käsitletakse ebaõnnestumistena, on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. „Hea“ või „suurepärase“ ravivastusega verejooksuepisoodide osakaal – olenemata raskusastmest – 12 tundi pärast CEVENFACTA esmast manustamist (ravitud populatsioon) – puuduvaid vastuseid käsitletakse ebaõnnestumisena – uuring PerSept 1

	Algne annustamisskeem verejooksuepisoodi ajal		Kokku (N=27)
	75 $\mu\text{g/kg}$ (N=25)	225 $\mu\text{g/kg}$ (N=25)	
Verejooksuepisoodide arv	252	216	468
Edukate ravijuhtude arv	204 (81,0%)	195 (90,3%)	399 (85,3%)
Ebaõnnestunud ravijuhtude arv	48 (19,0%)	21 (9,7%)	69 (14,7%)
Ravi edukuse määr [95% CI]	0,810 [0,709; 0,910]	0,903 [0,829; 0,977]	0,853 [0,770; 0,935]
p-väärtus ¹	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Lühend: CI = usaldusvahemik.

Märkused. Tabel on kihitatud tegeliku annustamisskeemi järgi verejooksuepisoodi ajal. Patsiendid, kes lõpetasid A-faasi ilma mis tahes ohutusprobleemideta, alustasid ravi B-faasis sama CEVENFACTA raviskeemi järgi, kuhu nad randomiseeriti A-faasis (75 $\mu\text{g/kg}$ või 225 $\mu\text{g/kg}$). Seejärel suunati patsient kuni uuringu lõpuni iga 12 nädala järel alternatiivsesse raviskeemi.

¹ p-väärtus H_0 ühepoolsest normaalse aproksimatsiooni testist: $p \leq 0,55$, kus p on edukalt ravitud verejooksuepisoodide tegelik osakaal 12 tunni pärast, korregeeritud korrelatsiooniga konkreetse patsiendi verejooksuepisoodide vahel. Test tehti tasemel 0,0125 (analüüside mitmesuse suhtes kohandamiseks kasutati taseme 0,025 asemel taset 0,0125).

PerSept: Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials (Programm rekombinantse VII faktori efektiivsuse hindamiseks prospektiivsete kliiniliste uuringutega)

Lisaks teatati 24 tunni möödudes enamiku verejooksuepisoodide puhul „hea“ või „suurepärasest“ ravivastusest; ravi edukuse määr oli 96,7% [93,3%; 100%] ja 99,5% [98,6%; 100%] vastavalt annustamisskeemidega 75 $\mu\text{g/kg}$ ja 225 $\mu\text{g/kg}$. Mediaanaeg patsiendi verejooksuepisoodi „hea“ või „suurepärase“ ravivastuse saamiseks oli 5,98 tundi 75 $\mu\text{g/kg}$ annustamisskeemi korral ja 3 tundi 225 $\mu\text{g/kg}$ annustamisskeemi korral.

Ravimpreparaadi tarbimise osas oli 225 ja 75 $\mu\text{g/kg}$ raviskeemi puhul verejooksuepisoodi raviks vajalike süstide mediaanarv vastavalt 1 ja 2 süsti.

PerSept 2 oli III faasi ülemaailmne mitmekeskuseline avatud randomiseeritud risturing kahe algse annustamisskeemiga. Selle uuringu üldeesmärk oli hinnata ravimi kahe annustamisskeemi ohutust ja efektiivsust verejooksuepisoodide kõigi raskusastmete (kerge, mõõdukas ja raske) lõikes ning hinnata selle farmakokineetikat. Uuringusse kaasati < 12 -aastased patsiendid, kellel oli kaasasündinud VIII või IX faktori inhibiitoritega A- või B-hemofiilia (positiivse inhibiitori testi BU läviväärtus oli 5).

Kõik kaasamiskriteeriumid täitnud patsiendid randomiseeriti uuringut alustama ravimpreparaadi 75 µg/kg või 225 µg/kg annustega.

Uuringusse kaasati 25 last (vanuses 11,3 kuud kuni < 12 aastat), keda hinnati 549 verejooksuepisoodi ravi osas, mediaanväärtusega 17 verejooksuepisoodi ühe patsiendi kohta.

„Hea“ või „suurepärase“ ravivastusega edukalt ravitud verejooksuepisoodide osakaalu analüüsi tulemused (kasutades neljapunktilist hindamisskaalat) – sõltumata raskusastmest – 12 tundi pärast selle ravimpreparaadi esmast manustamist (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja), milles puuduvaid vastuseid käsitletakse ebaõnnestumistena, on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. „Hea“ või „suurepärase“ ravivastusega verejooksuepisoodide osakaal – olenemata raskusastmest – 12 tundi pärast CEVENFACTA esmast manustamist (ravitud populatsioon) – uuring PerSept 2

	Algne annustamisskeem verejooksuepisoodi ajal		Kokku (N=25)
	75 µg/kg (N=23)	225 µg/kg (N=24)	
Verejooksuepisoodide arv	239	310	549
Edukate ravijuhtude arv	158 (66,1%)	190 (61,3%)	348 (63,4%)
Ebaõnnestunud ravijuhtude arv	81 (33,9%)	120 (38,7%)	201 (36,6%)
Ravi edukuse määr [95% CI]	0,661 [0,530; 0,792]	0,613 [0,487; 0,739]	0,634 [0,517; 0,751]
p-väärtus ¹	0,048	0,164	0,080

Lühend: CI = usaldusvahemik.

Märkused. Tabel on kihitatud tegeliku raviskeemi järgi verejooksuepisoodi ajal. Patsiendid, kes lõpetasid A-faasi ilma mis tahes ohutusprobleemideta, alustasid ravi B-faasis sama raviskeemi järgi, kuhu nad randomiseeriti A-faasis (75 µg/kg või 225 µg/kg). Seejärel suunati patsient kuni uuringu lõpuni iga 12 nädala järel alternatiivsesse raviskeemi.

¹ p-väärtus H₀ ühepoolsest normaalse aproksimatsiooni testist: p ≤ 0,55, kus p on edukalt ravitud kergete/mõõdukate/raskete verejooksuepisoodide tegelik osakaal 12 tunni pärast, korrigeeritud korrelatsiooniga konkreetse patsiendi verejooksuepisoodide vahel. Test tehti tasemel 0,0125 (analüüside mitmesuse suhtes kohandamiseks kasutati taseme 0,025 asemel taset 0,0125).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Programm rekombinantse VII faktori efektiivsuse hindamiseks prospektiivsete kliiniliste uuringutega)

Uuringu PerSept 2 efektiivsusalaalseid tulemusi peetakse ebaselgeks: esmane efektiivsuse tulemusnäitaja ei olnud täidetud (st objektiivse toimivuse kriteeriumi (*Objective Performance Criterion*, OPC) ei ületatud). Vt lõik 4.2.

Operatsioonide ja invasiivsete protseduuride puhul verejooksude ennetamise efektiivsus:

PerSept 3 oli III faasi mitmekeskuseline avatud üheharuline uuring, milles hinnati ravimi ohutust ja efektiivsust patsientidel vanuses ≥ 6 kuud kuni ≤ 75 aastat, kellel oli kaasasündinud VIII või IX faktori inhibiitoritega A- või B-hemofiilia (positiivse inhibiitori testi BU läviväärtus oli 5) ja kellel oli planeeritud plaaniline kirurgiline või muu invasiivne protseduur. Uuringusse kaasati 12 patsienti (6 väikese kirurgilise protseduuri rühmas ja 6 suure kirurgilise protseduuri rühmas).

Suure kirurgilise/invasiivse protseduuri puhul manustati ravimit algannusega 200 µg/kg ≤ 2-minutilise intravenoosse süstina vahetult enne kirurgilist sisselõiget või invasiivse protseduuri algust. Väikese plaanilise kirurgilise/invasiivse protseduuri puhul manustati ravimit algannusega 75 µg/kg ≤ 2-minutilise intravenoosse süstina vahetult enne kirurgilist sisselõiget või invasiivse protseduuri algust. Nii väikeste kui ka suurte protseduuride puhul korraldati manustamist kirurgilise/invasiivse protseduuri ajal ja pärast seda mitte sagedamini kui iga 2 tunni järel annuses 75 µg/kg. Ravimiga kokkupuute mediaankestus oli 18 päeva (suured protseduurid) ja 2,2 päeva (väikesed protseduurid).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uurija hinnatud „hea“ või „suurepärase“ ravivastusega kirurgiliste või muude invasiivsete protseduuride protsent 48 (± 4) tundi pärast ravimpreparaadi viimast manustamist. See hinnang põhines mis tahes ajahetkel patsiendile tehtud hinnangute kogumil, võttes arvesse ka kirurgi operatsiooniaegset hemostaasi hinnangut, verejooksuepisoodide (neisse sekkumiste) arvu, vereeritust, vereülekandeid ja kasutatud ravimpreparaadi kogust. Esmasest analüüsist jäeti puuduvad hinnangud välja.

Kuus täiskasvanut (kuni 56-aastast) ja kuus pediaatrilist patsienti (üks nooruk (14-aastane) ja viis last (2...9-aastased)) said seda ravimit kokku 12 invasiivse protseduuri jooksul, mille hulgas oli 6 suurt ja 6 väikest protseduuri. Uuringusse PerSept 3 kaasati neli patsienti, kes osalesid varem uuringus PerSept 1 (kaks patsienti) või PerSept 2 (kaks patsienti).

12-st läbi viidud kirurgilisest protseduurist määratles uurija 48 tunni möödudes ravimi viimasest manustamisest 9 protseduuri (81,8%) edukalt ravituna („hea“ või „suurepärase“ ravivastus), 2 protseduuri (18,2%) ravi ebaõnnestumisena („halb“ ravivastus) ning ühe protseduuri puhul hinnang puudus, kuna uuringus osalemine katkestati (nõusoleku tagasivõtmine) enne hindamist 48 tunni möödudes.

Kaks ebaõnnestunud ravijuhtu („halb“ ravivastus) olid suure kirurgilise operatsiooni rühmas. Neist ühe ravivastus loeti „halvaks“, sest uuringus osalemine katkes pärast surmaga lõppenud ravist tingitud kõrvaltoimet (protseduurijärgne hematoom 2 päeva jooksul pärast ravimi viimast annust koos antihemorraagilise päästeraviga 52 tunni jooksul pärast ravimi viimast annust): sellel patsiendil tekkis 1 päev pärast ravimi manustamist protseduurijärgne hematoom, seejärel 3 päeva pärast ravimi manustamist tõsine seedetrakti verejooks ja tõsine verekaotusaneemia, mis põhjustas patsiendi surma samal päeval. Seedetrakti verejooksust ja verekaotusaneemiast teatati algselt kui ebatõenäoliselt ravimiga seotud kõrvaltoimetest ning seejärel uurija uuendas nende määratlust tõenäoliselt ravimiga seotud kõrvaltoimetena. Lõpuks, pärast sõltumatu andmeseirekomitee (*Data Monitoring Committee*, DMC) ja sponsori poolt ümberhindamist, peeti kõrvaltoimeid põhjuslikult „mitteseotuks“. Teine ebaõnnestunud ravijuhtum vajas 7. operatsioonijärgsel päeval päästeravi, mille järel leiti, et ravi ebaõnnestus.

Operatsiooniaegne hemostaatiline toime hinnati „suurepäraseks“ või „heaks“ kõigi 12 väikese ja suure kirurgilise protseduuri puhul. Keskmise hinnanguline tegelik operatsiooniaegne verekaotus oli väiksem võrreldes keskmise maksimaalse prognoositud verekaotusega (sama protseduuri läbinud veritsushäireta patsiendi puhul) nii väikeste kirurgiliste protseduuride (2,3 ml tegelik operatsiooniaegne ja 4,2 ml maksimaalne prognoositud verekaotus) kui ka suurte kirurgiliste protseduuride puhul (vastavalt 270,0 ml ja 350,0 ml).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilisi omadusi hinnati kliinilises uuringus LFB-FVIIA-009-19 28 FVIII inhibiitoritega või ilma inhibiitoriteta A-hemofiilia patsiendil (keskmine vanus 37,2 (mediaanvanus 15,1 (vahemik 19...70 aastat)), kes said (aktiveeritud) beetaeptakogi ühekordse annuse (75 $\mu\text{g/kg}$ või 225 $\mu\text{g/kg}$).

Sellel ravimpreparaadil oli teiste rhFVIIa ravimitega võrreldav farmakokineetiline profiil, mis väljendus plasmataseme tõusuna varsti pärast süstimist ning seejärel biekspponentsiaalse langusena maksimaalsest kontsentratsioonist algtasemeni ligikaudu 8...12 tundi pärast manustamist.

Andmeid analüüsiti mittelehterdatud analüüsi (*noncompartmental analysis*, NCA) abil. Farmakokineetilise analüüsi tulemused pärast ravimpreparaadi ühekordse intravenoosse boolusannusena manustamist annuses 75 $\mu\text{g/kg}$ või 225 $\mu\text{g/kg}$ 28 täiskasvanud patsiendile on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. CEVENFACTA farmakokineetilised parameetrid (geomeetriline keskmine [CV%]) täiskasvanutel

Parameeter (Geomeetriline keskmine (CV%))	C _{max} (ng/ml)	Kliirens (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)	1008 (47)	2,3 (16)
225 µg/kg (n=14)	3211 (23)	4,5 (20)	7 (22)	3571 (26)	2,0 (8)

C_{max} = maksimaalne plasmakontsentratsioon; AUC_{0-inf} = kõvera alune pindala ajavahemikus 0 kuni lõpmatus; t_{1/2} = terminaalne poolestusaeg; V_d = jaotusruumala

Mittelahterdatud analüüs näitas (aktiveeritud) beetaeptakogi ligikaudset annuse proportsionaalsust vahemikus 75 µg/kg kuni 225 µg/kg, kusjuures AUC_{0-inf} ja C_{max} geomeetriline keskmine suurenes 3,0-kordse annuse suurendamise korral vastavalt 3,5 ja 3,4 korda.

Tuleb märkida, et suuremat ekspositsiooni (AUC ja C_{max}) täheldati kehakaalu suurenemise korral (eriti kehtib see rasvunud patsientide puhul) kummagi olemasoleva annuse (75 µg/kg ja 225 µg/kg) puhul. On teada, et selle alarühma andmed on praegu piiratud, kuid võimalikke annustamissoovitusi ajakohastatakse pärast piisavate andmete kättesaadavaks muutumist.

Farmakokineetika andmed eakate kohta on piiratud: farmakokineetilise uuringust LFB-FVIIA-009-19 kaasati kliinilistesse uuringutesse kolm eakat patsienti: üks 70-aastane patsient 75 µg/kg ühekordse intravenoosse annuse rühma ja kaks patsienti (neist vanim 67-aastane) 225 µg/kg ühekordse intravenoosse annuse rühma.

Farmakokineetilised andmed nii neeru- kui ka maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad.

Selle ravimpreparaadiga ei ole massitasakaalu hindamiseks kliinilisi uuringuid läbi viidud. Siiski eeldatakse olemasoleva kirjanduse alusel, et metaboliseerumine toimub proteolüüsi teel maksas ning eritumine toimub uriini ja väljaheidete (aminohapped).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kõik prekliinilise ohutuse uuringute leiud olid tingitud rFVIIa farmakoloogilisest toimest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Arginiinvesinikkloriid
Isoleutsiin
Trinaatriumtsitraatdihüdraat
Glütsiin
Lüsiinvesinikkloriid
Polüsorbaat 80
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Kui ravimpreparaatide ühilduvust ei ole kontrollitud, ei tohi toodet tarvitada koos teiste ravimpreparaatidega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravimpreparaati hoida viaalis ja manustada see 4 tunni jooksul. Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata 4 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Lisateavet manustamiskõlblikuks muutmise suuniste kohta vt lõik 6.6.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja manustamise erivahendid

Iga pakend sisaldab järgmist:

CEVENFACTA 1 mg (45 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti

- 1 klaasviaal süstelahuse pulbriga (1 mg)
- 1 steriilne viaalimuhv koos 5 µm filtriga manustamiskõlblikuks muutmiseks
- 1 eeltäidetud süstal süsteveega (1,1 ml)
- 1 kolvivors ja tagasivoolutakisti.

CEVENFACTA 2 mg (90 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti

- 1 klaasviaal süstelahuse pulbriga (2 mg)
- 1 steriilne viaalimuhv koos 5 µm filtriga manustamiskõlblikuks muutmiseks
- 1 eeltäidetud süstal süsteveega (2,2 ml)
- 1 kolvivors ja tagasivoolutakisti.

CEVENFACTA 5 mg (225 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti

- 1 klaasviaal süstelahuse pulbriga (5 mg)
- 1 steriilne viaalimuhv koos 5 µm filtriga manustamiskõlblikuks muutmiseks
- 1 eeltäidetud süstal süsteveega (5,2 ml)
- 1 kolvivors ja tagasivoolutakisti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

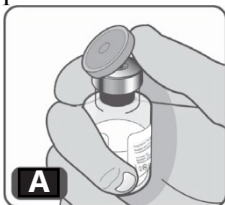
Pärast kaasasoleva komplektiga manustamiskõlblikuks muutmist on lahus selge kuni kergelt hägune värvitu vedelik, mis ei sisalda võõrosakesi.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaati tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida sademe suhtes. Ärge kasutage hägusaid või settega lahuseid.

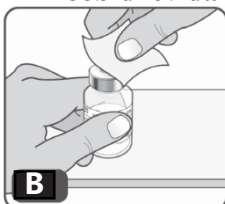
Manustamiskõlblikuks muutmise juhend

Manustamiskõlblikuks muutmiseks tuleb alati kasutada aseptilist tehnikat ja tasast tööpinda.

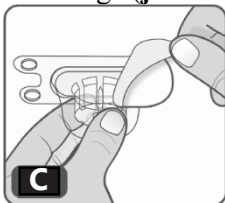
1. CEVENFACTA pulbriga viaal ja lahustiga eeltäidetud süstal peavad olema manustamiskõlblikuks muutmise ajal toatemperatuuril (vahemikus 15 °C kuni 25 °C).
2. Eemaldage viaalilt plastkaas (**joonis A**). Ärge kasutage viaali, mille kaas on kadunud või puudub.



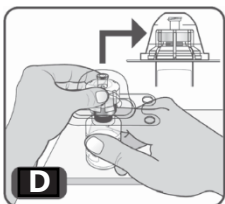
3. Puhastage viaali kummikork alkoholiga immutatud tampooniga. Laske alkoholil kuivada. Pärast tampooniga puhastamist **ärge puudutage kummikorki sõrmedega ning vältige selle kokkupuudet muude esemetega enne viaalimuhvi kinnitamist, sest selle kaudu võivad mikroobid levida (joonis B).**



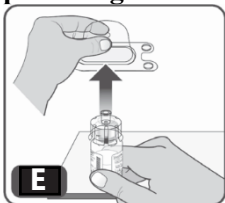
4. Avage viaalimuhvi pakend, eemaldades selle sisemust puudutamata kaitsepaberist kaane. Ärge võtke viaaliamuhvi pakendist välja. Muhvi teravik peaks olema ühel joonel halli kummikorgi keskosaga (**joonis C**).



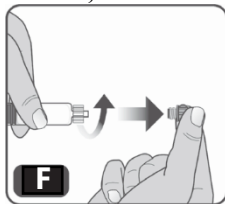
5. Pöörake pakend ümber. Vajutage tugevalt allasuunas, et lükata viaalimuhvi teravik täielikult läbi viaali kummikorgi (**joonis D**).



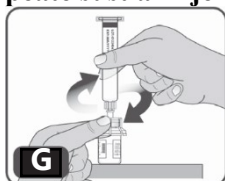
6. Pigistage kergelt plastümbrist ja tõstke see üles, et see viaaliamuhvist eemaldada. **Ärge puudutage viaalimuhvi paljastunud teravikku (joonis E).**



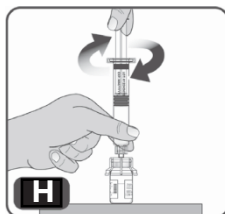
7. Eemaldage eeltäidetud süstlalt kork, hoides ühe käega süstla korpusest ja keerates teise käega süstlakorgi lahti (keerake vasakule). **Ärge puudutage süstla otsa. Ärge kasutage eeltäidetud süstalt, kui nõelakate on kadunud või puudub (joonis F).**



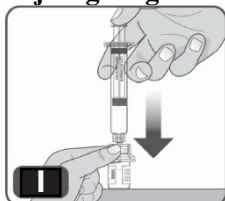
8. Hoides viaalimuhvi külgedest, keerake eeltäidetud süstalt paar pööret (keerake paremale), kuni see hakkab pingulduma. **Olge ettevaatlik, et seda mitte liiga kõvasti kinni keerata, sest peate süstla hiljem eemaldama (joonis G).**



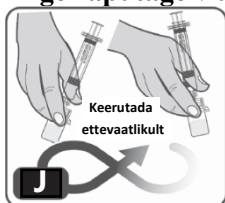
9. Hoidke ühes käes kolvivarre laia ülemist otsa ja teise käega hoidke süstla korpusest. Sisestage kolvivars süstlasse ja keerake seejärel paar pööret (keerake paremale), nii et kolvivars oleks kinnitatud süstlas oleva halli kummikorgi külge (**joonis H**).



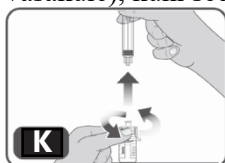
10. Vajutage väga aeglaselt kolvivars süstla põhja, et viia kogu vedelik süstlast viaali. **Ärge vajutage liiga kiiresti, kuna see võib tekitada viaalis liigset vahtu ja õhku (joonis I).**



11. Keerutage pulbriviaali ettevaatlikult või rullige käte vahel, kuni kogu pulber on lahustunud. **Ärge raputage viaali, sest see tekitab vahtu ja õhku (joonis J).**



12. Ravimpreparaati süstlasse tagasi tõmbamata keerake süstal viaalimuhvi küljest lahti (keerake vasakule), kuni see täielikult eraldub. Ärge eemaldage viaalimuhvi viaali küljest (**joonis K**).



13. Tõmmake vedel ravimpreparaat viaali(de)st välja, kasutades selleks oma apteegist saadud süstalt, mis on piisavalt suur, et mahutada teie määratud annus.

Kui vajate annuseks rohkem kui ühte viaali, siis korrake ülaltoodud samme täiendavate komplektide abil kuni saavutate vajaliku annuse.

Juhised manustamiseks

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravimpreparaat manustada 4 tunni jooksul. Ravimpreparaati saab manustada intravenoosse infusioonina 2 minuti jooksul või lühema aja vältel.

Juhised hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1664/001
EU/1/22/1664/002
EU/1/22/1664/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED <TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA> <ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA> JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp (1 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CEVENFACTA 1 mg (45 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti

beetaeptakog (aktiveeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Beetaeptakog (aktiveeritud) 1 mg viaalis (45 KRÜ/viaal), pärast manustamiskõlblikuks muutmist
1 mg/ml

3. ABIAINED

Pulber: arginiinvesinikkloriid, isoleutsiin, trinaatriumtsitraatdihüdraat, glütsiin, lüsiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape
Lahusti: süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti
Iga pakend sisaldab järgmist:
1 pulbriviaal
1 steriilse lahustiga süstal
1 kolvivors
1 viaalimuhv

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks manustamiseks.
Manustada 4 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)
Tour W
102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage
92800 Puteaux
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1664/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CEVENFACTA 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pulbriviaal (1 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CEVENFACTA 1 mg (45 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti
beetaeptakog (aktiveeritud)

i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 mg

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Lahustiga eeltäidetud süstal (1,1 ml)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CEVENFACTA 1 mg lahusti
süstevesi

i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp (2 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CEVENFACTA 2 mg (90 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti

beetaeptakog (aktiveeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Beetaeptakog (aktiveeritud) 2 mg viaalis (90 KRÜ/viaal), pärast manustamiskõlblikuks muutmist 1 mg/ml

3. ABIAINED

Pulber: arginiinvesinikkloriid, isoleutsiin, trinaatriumtsitraatdihüdraat, glütsiin, lüsiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape

Lahusti: süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

Iga pakend sisaldab järgmist:

1 pulbriviaal

1 steriilse lahustiga süstal

1 kolvivors

1 viaalimuhv

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks manustamiseks.

Manustada 4 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)
Tour W
102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage
92800 Puteaux
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1664/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CEVENFACTA 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pulbriviaal (2 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CEVENFACTA 2 mg (90 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti
beetaeptakog (aktiveeritud)
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 mg

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Lahustiga eeltäidetud süstal (2,2 ml)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CEVENFACTA 2 mg lahusti
süstevesi
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp (5 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CEVENFACTA 5 mg (225 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti

beetaeptakog (aktiveeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Beetaeptakog (aktiveeritud) 5 mg viaalis (225 KRÜ/viaal), pärast manustamiskõlblikuks muutmist 1 mg/ml

3. ABIAINED

Pulber: arginiinvesinikkloriid, isoleutsiin, trinaatriumtsitraatdihüdraat, glütsiin, lüsiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape

Lahusti: süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

Iga pakend sisaldab järgmist:

1 pulbriviaal

1 steriilse lahustiga süstal

1 kolvivors

1 viaalimuhv

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ühekordseks manustamiseks.

Manustada 4 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)
Tour W
102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage
92800 Puteaux
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1664/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CEVENFACTA 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pulbriviaal (5 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CEVENFACTA 5 mg (225 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti
beetaeptakog (aktiveeritud)
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 mg

6. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Lahustiga eeltäidetud süstal (5,5 ml)
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CEVENFACTA 5 mg lahusti
süstevesi
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

5,2 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

CEVENFACTA 1 mg (45 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti
CEVENFACTA 2 mg (90 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti
CEVENFACTA 5 mg (225 KRÜ) süstelahuse pulber ja lahusti
beetaeptakog (aktiveeritud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet. See võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CEVENFACTA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CEVENFACTA kasutamist
3. Kuidas CEVENFACTA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CEVENFACTA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. CEVENFACTA kasutusjuhend

1. Mis ravim on CEVENFACTA ja milleks seda kasutatakse

CEVENFACTA sisaldab toimeainena beetaeptakogi (aktiveeritud) – rekombinantset inimese VIIa hüübimisfaktorit (rhFVIIa).

CEVENFACTA on kasutamiseks täiskasvanutel ja noorukitel (12-aastased või vanemad), kes on sündinud A- või B-hemofiiliaga ja kellel on tekkinud inhibiitorid (antikehad). Seda kasutatakse järgmistel eesmärkidel:

- verejooksuepisoodide raviks;
- verejooksude ennetamiseks operatsioonide ajal.

Kuidas CEVENFACTA toimib

See ravim põhjustab vere hüübimise verejooksu asukohas, kui keha enda hüübimisfaktorid ei toimi.

2. Mida on vaja teada enne CEVENFACTA kasutamist

CEVENFACTA't ei tohi kasutada

- kui olete beetaeptakogi (aktiveeritud) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete küülikute või küüliku valkude suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CEVENFACTA'ga ravi alustamist rääkige oma arstile:

- kui teil on anamneesis ateroskleroos (teie arterid on haiguse tõttu ahenenud), koronaararterite haigus (südant varustavate veresoonte ahenemisest põhjustatud südamehaigus),

tserobrovaskulaarne haigus (aju varustavate veresoonte haigus), muljumisvigastus, septitseemia (tõsine vereinfektsioon) või veretrombid;

- kui teil on südamehaigus, südamepuudulikkus, südame rütmihäire;
- kui teil on varem olnud kopsutromb või südameoperatsioon;
- Kui teil on või on olnud mõni muu haigusseisund.

Patsientidel, kellel on teadaolev allergia kaseiini suhtes, võib olla suurem risk ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks. Ülitundlikkuse nähtude või sümptomide ilmnemise korral tuleb ravi lõpetada ja peate pöörduma viivitamatult arsti poole. Sümptomiteks võivad olla muu hulgas nõgestõbi (sügelevad tursed naha all), sügelus, lööve, hingamisraskused, turse suu ja kõri ümber, pigistustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või minestamine ja madal vererõhk.

Kuigi järgmisi seisundeid ei ole täheldatud, võivad need CEVENFACTA kasutamise korral tekkida:

- verehüübed südame arterites (mille tagajärjel võib tekkida südamelihase infarkt või stenokardia), ajus (mille tagajärjel võib tekkida insult) või kopsudes või süvaveenides. Sümptomiteks võivad olla muu hulgas käte, jalgade või kõhu turse ja valu, valu rindkeres, õhupuudus, tundlikkuse või liikumisvõime kadu ning teadvuse või kõne muutused;
- ülitundlikkus või anafülaktilised reaktsioonid. Sümptomiteks võivad olla muu hulgas nõgestõbi (sügelevad tursed naha all), sügelus, lööve, hingamisraskused, turse suu ja kõri ümber, pigistustunne rinnus, vilistav hingamine, pearinglus või minestamine ja madal vererõhk;
- inhibiitorid (antikehad), mis põhjustavad veritsushäireid.

Juhul kui midagi loetletust kehtib ka teie kohta, pidage enne CEVENFACTA kasutamist nõu oma arstiga.

Oluline on märkida üles oma CEVENFACTA partii number. Seega iga kord, kui saate uue CEVENFACTA pakendi, märkige üles kuupäev ja partii number (mis on pakendil pärast tähist „Lot“) ning hoidke seda teavet kindlas kohas.

Noorukid

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka noorukitele (12-aastased ja vanemad).

Muud ravimid ja CEVENFACTA

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Enne CEVENFACTA kasutamist peate pidama nõu oma arstiga:

- kui te võtate või olete hiljuti võtnud mõnda teist aktiveeritud VII faktorit või aktiveeritud või aktiveerimata protrombiini kompleksi kontsentrante;
- kui te võtate või olete hiljuti võtnud XIII faktorit,

sest nende ravimite kombinatsioon CEVENFACTA'ga võib suurendada trombembooliliste tüsistuste riski (verehüüvete teke veenides).

Enne CEVENFACTA kasutamist koos nende ravimitega peate pidama nõu oma arstiga.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast CEVENFACTA manustamist võib esineda pearinglust. Selle sümptomi avaldumise ajal peate vältima autojuhtimist ja masinatega töötamist.

CEVENFACTA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe süste kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas CEVENFACTA't kasutada

Ravi selle ravimiga peab alustama ja jälgima hemofiilia ja/või veritsushäirete ravis kogenud arst. CEVENFACTA tarnitakse pulbrina, mis tuleb lahustiga lahustada (manustamiskõlblikuks muuta) ja veeni süstida (intravenoosne süst). Kasutusjuhendit vaadake selle infolehe lõpust (lõik 7).

Millal ennast ise ravida

Ravimite süstimine nõuab eriväljaõpet. Ärge proovige ravimit ise süstida, välja arvatud juhul, kui teie tervishoiuteenuse osutaja või hemofiiliaravi keskus on seda teile õpetanud.

Paljud inhibiitoritega inimesed õpivad ise ravimit süstima või süstima seda pereliikme abiga: pärast väljaõpet vajate koos CEVENFACTA komplektiga täiendavaid süstimisvahendeid, et saaksite oma verejooksuepisoodide kodus edukalt ravida. Enne ravimi süstimiseks ettevalmistamist pange kindlasti valmis kõik vajalikud süstimisvahendid. Need täiendavad süstimisvahendid saate oma tervishoiuteenuse osutaja käest (nt apteegist või hemofiiliaravi keskusest).

CEVENFACTA't võib süstida hemofiiliaravi keskuses, oma tervishoiuteenuse osutaja juures või kodus. Verejooksu ohjamiseks on oluline alustada ravi esimeste verejooksu nähtude tekkimisel.

Alustage ravi niipea kui võimalik, kõige parem kui 2 tunni jooksul.

- Kergete ja mõõdukate verejooksude korral (nt liigesed, pindmised lihased, pehmed koed ja limaskestad) peaksite ravi alustama niipea kui võimalik, parimal juhul kodus.
- Raske verejooksu korral (nt eluohtlik või jäsemeid [kätt või jalga] ohustav verejooks, intrakraniaalne [koljusisene] või gastrointestinaalne [mao või soolestiku] verejooks) peate võtma ühendust oma arstiga.

Tavaliselt ravitakse raskeid verejookse haiglas ning esimese CEVENFACTA annuse võib manustada teel sinna.

Arstiga konsulteerimata ärge ravige ennast ise kauem kui 24 tundi.

- Iga kord kui kasutate seda ravimit, teavitage sellest oma tervishoiuteenuse osutajat nii kiiresti kui võimalik.
- Juhul kui verejooksu ei ole 24 tunni jooksul kontrolli alla saadud, võtke viivitamatult ühendust oma tervishoiuteenuse osutaja või kiirabiga. Te vajate üldjuhul haiglaravi.

Ravimipreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid lugege selle infolehe lõpus olevast **kasutusjuhendist** (lõik 7).

Süstige lahus oma veeni 2 minuti jooksul või kiiremini.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Annus

Teie tervishoiuteenuse osutaja ütleb teile, kui palju CEVENFACTA't kasutada ja millal seda ravimit kasutada, lähtudes teie kehakaalust, tervises seisundist ja verejooksu tüübist.

Verejooksuepisoodide ravi

Selle ravimipreparaadiga tuleb ravi alustada kohe, kui tekib verejooks.

Kerge ja mõõdukas verejooks.

Kergete kuni mõõdukate verejooksuepisoodide korral ei tohi koduse ravi kestus ületada 24 tundi. Koduse ravi jätkamist pärast 24 tunni möödumist võib kaaluda ainult pärast hemofiiliaravi keskusega konsulteerimist.

Raske verejooks.

Juhul kui kodus ilmnevad raske verejooksu nähud või sümptomid, peate viivitamatult pöörduma arsti poole.

Algannuse võite manustada teel hemofiiliaravi keskusesse või oma tervishoiuteenuse osutaja juurde, et vältida ravi viivitust.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes või nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Manustamisviis

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhiseid lugege selle infolehe lõpus olevast **kasutusjuhendist** (lõik 7).

Kui kasutate CEVENFACTA't rohkem, kui ette nähtud

Juhul kui kasutate liiga palju CEVENFACTA't, pöörduge viivitamatult arsti poole.

Kui te unustate CEVENFACTA't kasutada

Juhul kui unustate CEVENFACTA't kasutada, pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sagedased kõrvaltoimed

(võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Pearinglus
- Peavalu
- Ebamugavustunne süstekohas
- Süstekoha verevalum (hematoom)
- Kehatemperatuuri tõus
- Protseduurijärgne hematoom
- Süstega seotud reaktsioon

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#))* kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CEVENFACTA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast tähist „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Kasutage CEVENFACTA manustamiskõlblikuks muutmiseks ainult komplektis sisalduvat materjali.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravimpreparaati hoida viaalis ja manustada see 4 tunni jooksul.

Kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata 4 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate selles on pärast segamist sadet või kui see on hägune.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CEVENFACTA sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne hüübimisfaktor VIIa (beetaeptakog (aktiveeritud)).
- Muud abiained on järgmised.

Pulber: arginiinvesinikkloriid, isoleutsiin, trinaatriumtsitraatdihüdraat, glütsiin, lüsiinvesinikkloriid, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Lahusti: süstevesi.

Vt lõik 2 „CEVENFACTA sisaldab naatriumi“.

Pulber süstelahuse valmistamiseks sisaldab järgmist: 1 mg viaalis (ehk 45 KRÜ/viaal), 2 mg viaalis (ehk 90 KRÜ/viaal), 5 mg viaalis (ehk 225 KRÜ/viaal).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lahuse beetaeptakogi (aktiveeritud) kontsentratsioon ligikaudu 1 mg/ml (45 KRÜ/ml). 1 KRÜ võrdub 1000 RÜ (rahvusvaheline ühik).

Kuidas CEVENFACTA välja näeb ja pakendi sisu

Pulbriviaal sisaldab valget kuni valkjat lüofiliseeritud pulbrit ning lahustiga eeltäidetud süstal sisaldab selget ja värvitut lahust. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge või kergelt läbipaistmatu.

Iga CEVENFACTA pakend sisaldab järgmist:

- 1 klaasviaal süstelahuse pulbriga
- 1 steriilne viaalimuhv koos 5 µm filtriga manustamiskõlblikuks muutmiseks
- 1 eeltäidetud süstal süsteveega
- 1 kolvivars ja tagasivoolutakisti.

Pakendite suurused: 1 mg (45 KRÜ), 2 mg (90 KRÜ) ja 5 mg (225 KRÜ).

Müügiloa hoidja

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Prantsusmaa

Tootja

LFB Biotechnologies

Zone d'activité de Courtabœuf

3 Avenue des Tropiques

91940 Les Ulis

Prantsusmaa

+331 6982 7010

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

See infoleht on kõigis ELi/EMP keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

KASUTUSJUHEND

ENNE CEVENFACTA KASUTAMIST LUGEGE NEED JUHISED HOOLIKALT LÄBI

CEVENFACTA on pulber. Enne süstimist tuleb see süstlas oleva lahustiga lahustada (manustamiskõlblikuks muuta). Lahustiks on süstevesi. Manustamiskõlblikuks muudetud CEVENFACTA tuleb süstida teie veeni (ainult intravenoosseks kasutamiseks).

See komplekt sisaldab vahendeid selle ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks. Ravimi süstimiseks pärast selle manustamiskõlblikuks muutmist vajate täiendavaid materjale. Need materjalid saate oma tervishoiuteenuse osutaja käest (nt apteegist või hemofiilia ravi keskusest).

Teie arst või õde näitab esmakordsel kasutamisel teile ja/või teie hooldajale, kuidas CEVENFACTA't lahustada ja süstida. Ärge kasutage seda komplekti ilma tervishoiuteenuse osutaja või hemofiilia ravi keskuse nõuetekohase väljaõppeta.

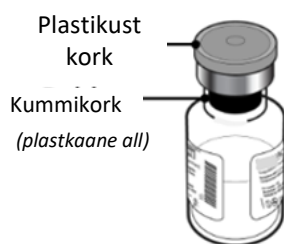
Kasutage aseptilist tehnikat.

Teie CEVENFACTA komplekt sisaldab järgmist:

- 1 klaasviaal süstelahuse pulbriga
- 1 steriilne viaalimuhv koos 5 µm filtriga manustamiskõlblikuks muutmiseks
- 1 eeltäidetud süstal süsteveega
- 1 kolvivers ja tagasivoolutakisti

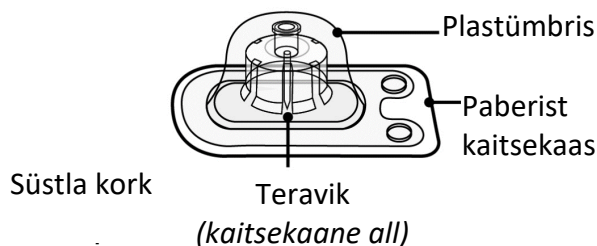
Pulbristatud ravimiga

viaal

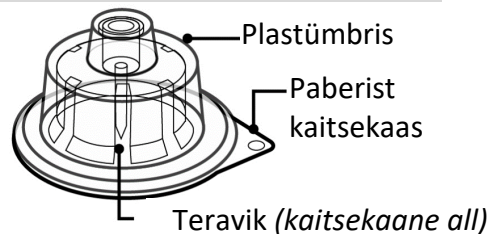


Viaalimuhvid* ja pakend

1 mg ja 2 mg viaalimuhv



5 mg viaalimuhv

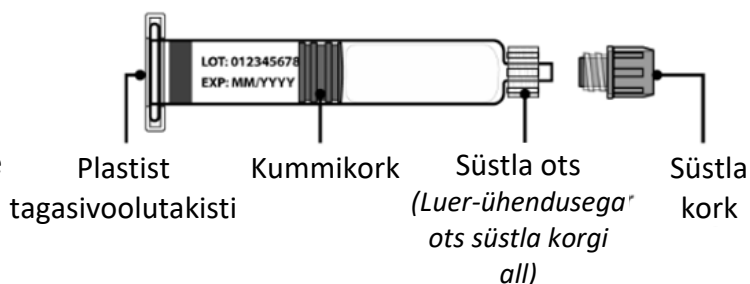


***MÄRKUS.** Teie CEVENFACTA komplekt sisaldab ainult ühte viaalimuhvi.

Süstla kolvivors

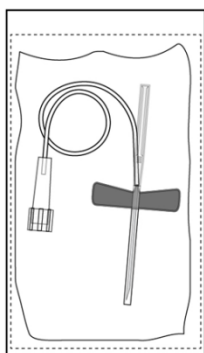


Eeltäidetud süstal lahustiga



Lisaks vajate steriilset süstimiskomplekti (voolik ja libliknõel), steriilset plastsüstalt, alkoholiga immutatud steriilseid tampooni ja teravate esemete konteinerit, mis vastab kohalikele kehtivatele määrustele ja standarditele. **CEVENFACTA pakend ei sisalda neid materjale.** Need lisamaterjalid saate oma tervishoiuteenuse osutaja käest (nt apteegist või hemofiilia ravi keskusest).

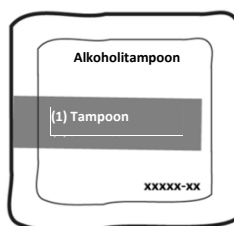
Infusioonikomplekt



Plastsüstal



Alkoholitampoon



Teravate esemete konteiner



1) Pange vahendid kasutusvalmis ja valmistage viaal ette

- Võtke välja CEVENFACTA komplektide kogus, mida vajate ettenähtud annuse kasutamiseks, steriilne süstimiskomplekt (pole kaasas) ja alkoholiga immutatud tampoon (pole kaasas).

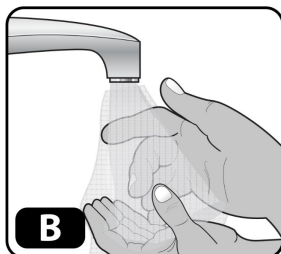
Ärge kasutage komplekti, kui turvasulgur on katki või kui kahtlustate, et komplekt on saastunud. Kasutage selle asemel uut komplekti.

- Kontrollige komplekti küljelt kõlblikkusaega (**joonis A**).

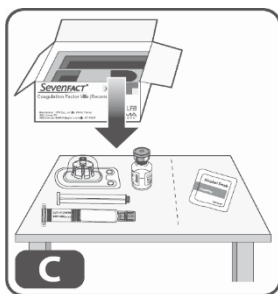
Mitte kasutada, kui aegumiskuupäev on möödunud.



- Kontrollige nimetust, tugevust ja värvust pakendil veendumaks, et tegemist on õige tootega (1 mg pakend on kollane, 2 mg pakend on roheline ja 5 mg pakend on lilla).
- Enne CEVENFACTA manustamiskõlblikuks muutmise alustamist puhastage tasane pind.
- Peske oma käed seebi ja veega ning kuivatage hoolikalt puhta käterätikuga või õhu käes (**joonis B**).



- Võtke välja ühe komplekti sisu ja üks alkoholitampoon. Asetage esemed puhtale pinnale (**joonis C**).



- Kontrollige kogu komplekti sisu. Veenduge, et igal viaalil oleks vastavat värvi süstal.

Ärge kasutage pakendis olevaid vahendeid, kui need on maha kukkunud või on kahjustatud. Kasutage selle asemel uut komplekti.

- Juhul kui need pole juba toatemperatuuril, soojendage viaal ja eeltäidetud süstal toatemperatuurini. Te võite neid käes hoides soojendada, kuni tunnete, et need on soojenenud.

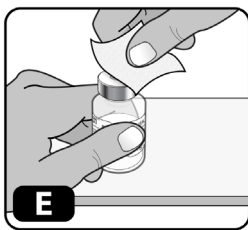
Ärge soojendage viaali ega eeltäidetud süstalt mingil muul viisil.

- Eemaldage viaalilt plastkaas (**joonis D**).

Ärge kasutage viaali, kui plastkaas on lahti või puudub.



- Puhastage kummikork alkoholitampooniga (**joonis E**) ja laske sellel mõni sekund õhu käes kuivada, et see oleks võimalikult mikroobivaba.

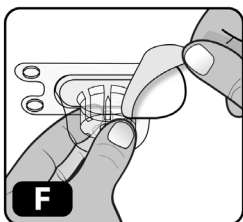


- Pärast tampooniga puhastamist **ärge puudutage kummikorki sõrmedega ja vältige selle kokkupuudet muude esemetega** enne viaalimuhvi kinnitamist, kuna selle kaudu võivad mikroobid levida.

2) Ühendage viaalimuhv

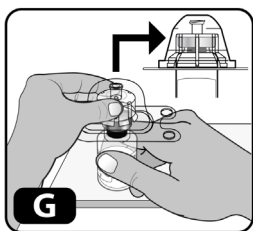
- Eemaldage viaalimuhvi pakendilt paberist kaitsekaas (**joonis F**).

Ärge kasutage viaalimuhvi, kui selle paberist kaitsekaas ei ole korralikult kinnitunud või on purunenud.

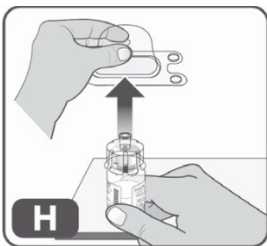


Ärge võtke viaalimuhvi kaitsepakendist oma sõrmedega välja. Viaalimuhvi teraviku sõrmedega puudutamisel võite kanda mikroobid oma sõrmedelt teravikule.

- Asetage viaal puhtale tasasele pinnale ja hoidke seda ühe käega. Teise käega hoidke plastümbrist (mille sees on viaalimuhv) otse viaali kohal ja joondage muhvi teravik halli kummikorgi keskosaga.
- Vajutage plastümbrist tugevalt alla, nii et viaalimuhvi teravik torkaks läbi kummikorgi (võite kuulda/näha, et see „klõpsab“ paigale) (**joonis G**).



- Pigistage kergelt plastümbrist ja tõstke see üles, et see viaalimuhvist eemaldada (**joonis H**).



Ärge puudutage viaalimuhvi ülaosa pärast plastümbrise eemaldamist, et vältida mikroobide ülekannet sõrmedelt.

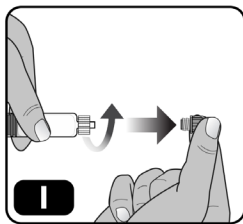
MÄRKUS. 5 mg viaalimuhv ei pruugi olla tasaselt vastu viaali, kuid see on täiesti töökorras. Nii nagu eelnevalt mainitud, sisaldab teie CEVENFACTA komplekt ainult ühte viaalimuhvi: seda, mis sobib komplektis olevale viaalile.

3) Kinnitage eeltäidetud süstal ja paigaldage kolvivar

- Eemaldage eeltäidetud süstlalt kork, hoides ühe käega süstla korpusest ja keerates teise käega süstlakorgi lahti (keerake vasakule) (**joonis I**).

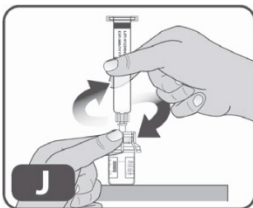
Ärge puudutage süstla otsa süstla korgi all, et vältida mikroobide ülekannet sõrmedelt.

Ärge kasutage eeltäidetud süstalt, kui süstla kork on lahti või puudub.

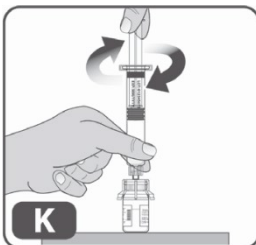


- Hoidke viaalimuhvi külgedest ja keerake eeltäidetud süstalt (keerake paar korda paremale), kuni see hakkab pingulduma (**joonis J**).

Olge ettevaatlik, et seda mitte liiga kõvasti kinni keerata, sest peate süstla hiljem eemaldama.



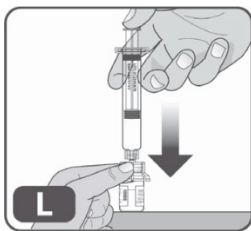
- Kolvivarre kinnitamiseks süstla külge hoidke ühe käega kolvivarre laia ülemist otsa ja teises käes hoidke süstla korpust.
- Sisestage kolvivar süstlasse ja keerake seejärel paar pööret (keerake paremale), nii et kolvivar oleks kinnitatud süstlas oleva halli kummikorgi külge (**joonis K**).



4) Segage ravimpreparaati viaalis

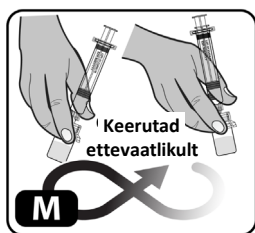
- Vajutage väga aeglaselt kolvivar süstla põhja, et viia kogu vedelik süstlast viaali (**joonis L**).

Ärge vajutage liiga kiiresti, kuna see võib tekitada viaalis liigset vahtu ja õhku.



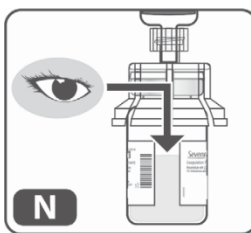
- Keerutage viaali ettevaatlikult või rullige käte vahel, kuni kogu pulber on lahustunud (**joonis M**).

Ärge raputage viaali, sest see tekitab vahtu ja õhku.



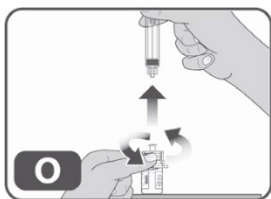
- Kontrollige segatud lahust (**joonis N**). See peab olema selge kuni veidi läbipaistmatu. Kogu pulber tuleb lahustada nii, et vedelikus ei hõljuks tahkeid osakesi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui vedelikus on pärast segamist sade või kui see on hägune.
Alustage uuesti uue komplektiga.



5) Eemaldage tühi süstal viaalimuhvist

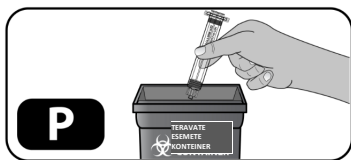
- Ravimpreparaati süstlasse tagasi tõmbamata keerake süstal viaalimuhvi küljest lahti (keerake vasakule), kuni see täielikult eraldub (**joonis O**).



- Visake tühi süstal sobivasse teravate esemete konteinerisse (**joonis P**).

Ärge eemaldage viaalimuhvi.

Ärge puudutage viaalimuhvi Luer-ühenduse otsa. Juhul kui puudutate seda otsa, võite kanda mikroobid oma sõrmedelt sinna üle.



6) Segage täiendav(ad) viaal(id) ja süstige ravimiannus

- Kui vajate annuseks rohkem kui ühte viaali, siis korrake ülaltoodud samme täiendavate komplektide abil kuni saavutate vajaliku annuse.
- Tõmmake vedel ravimpreparaat viaali(de)st välja, kasutades selleks oma apteegist saadud steriilset süstalt, mis on piisavalt suur, et mahutada teie määratud annus.
- CEVENFACTA tuleb manustada 4 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist (**joonis Q**).

Ärge kasutage, kui manustamiskõlblikuks muutmisest on möödunud üle 4 tunni.



- CEVENFACTA't võib teie tervishoiuteenuse osutaja suuniste järgi manustada süstina veeni 2 minuti jooksul või kiiremini.

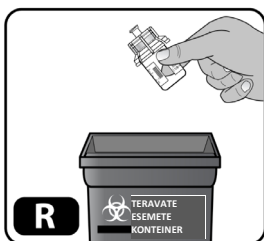
7) Visake ära tühjendatud ravimpreparaadi viaal(id)

- Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja süstimist visake viaal koos kinnitatud viaalimuhviga, süstimiseks kasutatud süstal ja muud jäätmed ohutult sobivasse teravate esemete konteinerisse (**joonis R**).

Ärge visake olmejäätmete hulka.

Ärge võtke viaali ja viaalimuhvi enne kõrvaldamist lahti.

Ärge kasutage komplekti komponente korduvalt.



Järgige teravate esemete konteineri nõuetekohaseks kõrvaldamiseks kohalikke kehtivaid eeskirju ja standardeid.

Säilitamine

CEVENFACTA tarnitakse komplektis, mida tuleb hoida temperatuuril alla 30 °C.

Äge avage komplekti enne, kui olete valmis seda kasutama.

Ärge külmutage ega hoiustage manustamiskõlblikuks muudetud CEVENFACTA lahust sisaldavaid süstlaid.

Vältige manustamiskõlblikuks muudetud CEVENFACTA lahuse kokkupuudet otsese valgusega.

Oluline teave

CEVENFACTA on mõeldud ainult veeni süstimiseks. Ärge süstige ühelgi muul viisil, näiteks naha alla (subkutaanselt) ega lihasesse (intramuskulaarselt).

Probleemide korral võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.