

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Injektiopullo sisältää nimellisesti 1 mg eptakogibeetaa (aktivoitu) (45 KIU/injektiopullo), joka vastaa noin 1 mg/ml (45 KIU/ml) pitoisuutta liuotettuna 1,1 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Injektiopullo sisältää nimellisesti 2 mg eptakogibeetaa (aktivoitu) (90 KIU/injektiopullo), joka vastaa noin 1 mg/ml (45 KIU/ml) pitoisuutta liuotettuna 2,2 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Jokainen injektiopullo sisältää nimellisesti 5 mg eptakogibeetaa (aktivoitu) (225 KIU/injektiopullo), joka vastaa noin 1 mg/ml (45 KIU/ml) pitoisuutta liuotettuna 2,2 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.

Teho (IU) on määritetty käyttämällä hyyttymismäärittystä. 1 KIU = 1 000 IU (kansainvälistä yksikköä).

Eptakogibeeta (aktivoitu) on rekombinanttia hyyttymistekijää VIIa (rFVIIa), jonka molekyylimassa on noin 50 000 daltonia. Sitä valmistetaan kaninmaidosta yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe.
Liuotin: kirkas, väritön liuos.

Liuottamisen jälkeen valmisteen pH on noin 6,0. Osmolaliteetti on noin 290 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CEVENFACTA on tarkoitettu verenvuotojen hoitoon ja verenvuodon ehkäisemiseen jouduttaessa leikkaukseen tai invasiivisiin toimenpiteisiin seuraavissa potilasryhmissä (aikuiset ja lapset (12-vuotiaat ja tätä vanhemmat)):

- potilaat, joilla on synnynnäinen hemofilia, ja joilla on inhibiittoreita hyytymistekijöitä VIII tai IX vastaan (> 5 Bethesda-yksikköä (BU));
- potilaat, joilla on synnynnäinen hemofilia ja joilla on alhaisen titterin estäjiä ($BU < 5$), ja joilla on oletettavasti voimakas anamnestinen vaste hyytymistekijöille VIII tai IX, tai joiden odotetaan olevan refraktaarisia FVIII- tai FIX-annoksen lisäämiselle.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja tapahtua hemofilian ja/tai verenvuototautien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annos

Annos ja hoidon kesto vaihtelevat verenvuodon paikan ja vakavuuden sekä meneillään olevien invasiivisten toimenpiteiden tai leikkaustyyppin, kiireellisen hemostaasin tarpeen, injektoiden välisen ajan ja potilaan tunnetun vasteen FVIIa:ta sisältäville, vasta-aineen ohittaville aineille aikaisempien verenvuotojen aikana.

Koagulaatioaktiivisuuden laboratorioanalyysien tulokset (protrombiiniaika (PT)/kansainvälinen normalisoitu suhde (INR), aktivoitunut osittainen tromboplastiiniaika (aPTT), FVII-koagulaatioaktiivisuus (hyytymisaika) (FVII:C)) eivät välttämättä korreloi tai ennusta tämän lääkevalmisteen hemostaattista tehokkuutta.

CEVENFACTA-hoidon annoksen, tiheyden ja keston pitää perustua potilaan kliinisen vasteen ja hemostaasin arviointiin.

Tälle lääkevalmisteelle ei ole määritetty suurinta siedettyä annosta, eikä yli $1\,025\ \mu\text{g/kg:n}$ kumulatiivisia vuorokausiannoksia ole tutkittu.

Verenvuotojen hoito

Hoito tällä lääkevalmisteella on aloitettava heti verenvuototapahtuman ilmetessä.

Suosittelava alkuannos määritetään taulukossa 1 annettujen kriteerien perusteella.

Lievien tai kohtalaisten verenvuotojen tapauksessa kotihoidon kesto ei saa ylittää 24 tuntia. Kotihoidon jatkamista voidaan harkita vasta kun on konsultoitu hemofilian hoitoon erikoistunutta sairaalaa.

Jos kotona ilmenee merkkejä tai oireita vakavasta verenvuodosta, potilaiden tulee hakea välitöntä lääketieteellistä apua. Tällä välin hoidon viivästyksen välttämiseksi alkuannos voidaan antaa kotona.

Kaikissa tilanteissa, jos riittävää hemostaasia ei saavuteta (esim. 24 tunnin sisällä ensimmäisestä CEVENFACTA-annoksesta lievien ja keskivaikeiden verenvuotojen hoitoon), vaihtoehtoisia hoitoja on harkittava.

Taulukko 1: Annostus verenvuotokohtausten hoitoon

Verenvuodon tyyppi	Annostusohjelman suositus	Hoidon kesto
Lievät ja keskivaikeat Nivelet, pinnalliset lihaksat,	$75\ \mu\text{g/kg}$ 3 tunnin välein, jotta saavutetaan hemostaasi tai	Jatka hoitoa paranemisen nopeuttamiseksi ja toistuvan verenvuodon

pehmytkudokset ja limakalvot.	alkuannos 225 µg/kg. Jos hemostaasia ei saavuteta 9 tunnin kuluessa, 75 µg/kg suuruinen lisäannos voidaan antaa 3 tunnin välein tarpeen mukaan hemostaasin saavuttamiseksi. Seuraavat tekijät pitää ottaa huomioon valittaessa tämän lääkkeen aloitusannosta: • verenvuodon vakavuus ja paikka sekä kiireellisen hemostaasin tarve • injektioiden välinen aika • tunnettu potilaan vaste FVIIa:ta sisältäville, vasta-aineen ohittaville aineille aikaisempien verenvuototapahtumien aikana	estämiseksi hemostaasin jälkeen hemostaattisen tulpan ylläpitämiseksi. Hoidon kesto on määritettävä verenvuodon paikan ja vaikeusasteen perusteella.
Vakavat Henkeä tai raajoja uhkaava verenvuoto, lanne-suoliluulihäs ja syvä lihas, johon liittyy hermo- ja verisuonivaurio, retroperitoneaalitila, kallonsisäinen tai maha-suolikanava.	Alkuannos 225 µg/kg, jonka jälkeen tarvittaessa 6 tuntia myöhemmin 75 µg/kg suuruinen lisäannos 2 tunnin välein, kunnes hemostaasi saavutetaan. Seuraava annostelu: Kun hemostaasi on saavutettu, annostuspäätöksen on perustuttava kliiniseen arviointiin ja verenvuodon vakavuuteen ottaen huomioon asiaankuuluvat varoitukset ja varotoimet (ks. kohta 4.4).	Jatka hoitoa edistääksesi paranemista ja estääksesi toistuva verenvuoto. Hoidon kesto on määritettävä verenvuodon paikan ja vakavuuden sekä muiden prokoagulanttihoitojen käytön mukaan.

Kliinisen PerSept 1 -tutkimuksen perusteella on vain vähän kokemusta vakavien verenvuotojen hoidosta.

Verenvuodon ehkäisy kirurgisissa tai invasiivisissa toimenpiteissä

CEVENFACTA-annostus verenvuodon ehkäisyyn kirurgisissa toimenpiteissä tai invasiivisten toimenpiteiden aikana (perioperatiivinen hoito) on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: Annostus verenvuodon perioperatiiviseen hoitoon

Kirurgisen toimenpiteen loppu	Annostusohjelman suositus	Hoidon kesto
Pieni Sisältää ongelmattoman hampaanpoiston, perifeerisen keskuskatetrin asettamisen, Porta-Cathin asennuksen, jne.	Alkuannos: 75 µg/kg välittömästi ennen leikkausta tai invasiivisen toimenpiteen aloittamista; Seuraava annostelu: 75 µg/kg toistetaan 2 tunnin välein ensimmäisten 48 tunnin ajan aloitusannoksen jälkeen.	Useimpia pieniä toimenpiteitä pitää hoitaa 48 tunnin ajan hemostaasin saavuttamiseksi. Kliinikon harkinnan mukaan tätä lääkevalmistetta voidaan antaa harvemmin kuin 2 tunnin välein ja/tai alle 48 tunnin ajan.
Suuri	Leikkausta edeltävät ja leikkausannokset: 200 µg/kg välittömästi ennen leikkausta, jonka jälkeen 75 µg/kg 2 tunnin välein leikkauksen ajan	Tätä lääkevalmistetta tulee antaa vähintään 5 leikkauksen jälkeistä

	Seuraavat postoperatiiviset annokset voidaan antaa: • ensimmäiset 48 tuntia: 75 µg/kg 2 tunnin välein • päivät 3–4: 75 µg/kg 2–4 tunnin välein • päivät 5–6: 75 µg/kg 2–6 tunnin välein • päivät 7–10: 75 µg/kg 2–8 tunnin välein • päivästä 11 eteenpäin: 75 µg/kg 2–12 tunnin välein Terveyspalvelujen tuottaja voi säätää annosta ja annosvälejä kliinisen arvioinnin ja potilaan tunnetun vasteen FVIIa:ta sisältäville, vasta-aineen ohittaville aineille perusteella. Leikkauksen jälkeen suositellaan myös CEVENFACTAa (75 µg/kg) ennen dreeniä tai ompeleiden poistoa tai fysioterapiaa.	päivää (120 tuntia) ja niin kauan kuin on tarpeen hemostaasin saavuttamiseksi ja haavan paranemisen edistämiseksi.
--	--	---

Tarkka seuranta on tärkeää mahdollisten leikkauksen jälkeisten verenvuotojen havaitsemiseksi varhaisessa vaiheessa, mikä saattaa edellyttää annosvälien säätämistä.

Erityisryhmät

Annostusohjelmaa iäkkäille potilaille ja potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, ei ole vielä vahvistettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Lapsipotilaat

CEVENFACTA:n tehoa alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on esitetty kohdissa 4.8 ja 5.1, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

Euroopan lääkeviraston suositusten mukaisesti CEVENFACTAa ei ole tarkoituksenmukaista käyttää hemofilian hoitoon lapsiväestössä syntymästä alle 6 kuukauden ikään asti.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa. Anna liuos bolusinjektiona laskimoon 2 minuutin tai lyhyemmän ajan kuluessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai kaneille tai kanin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi annetun valmisteiden nimi ja eränumero on dokumentoitava selkeästi.

Veritulppa

Tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta potilailla, joilla on ollut valtimoiden tai laskimoiden tromboembolinen sairaus, on vain vähän tietoa, koska tällaiset potilaat suljettiin pois kliinisistä CEVENFACTA-tutkimuksista. Tällaisia reaktioita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa eptakogialfalla ja aPCC/PCC:llä (aktivoitu tai aktivoimaton protrombiinikompleksi).

Seuraavilla potilailla saattaa olla suurentunut tromboembolisten tapahtumien riski tämän lääkevalmisteen käytön yhteydessä:

- potilaat, joilla on synnynnäinen tai hankittu hemofilia ja jotka ovat saaneet samanaikaista hoitoa aPCC/PCC:llä tai muilla hemostaattisilla aineilla (ks. kohta 4.5);
- potilaat, joilla on aiemmin ollut ateroskleroosi, sepelvaltimotauti, aivoverisuonitauti, puristusvamma, septikemia tai tromboembolia.

Tätä lääkevalmistetta saavia potilaita pitää tarkkailla hyytymisjärjestelmän aktivoitumisen tai tromboosin merkkien ja oireiden kehittymisen varalta. Kun suonensisäisestä koagulaatiota tai kliinisestä tromboosista on laboratorion varmennus, tämän lääkevalmisteen annosta on pienennettävä tai hoito lopetettava potilaan tilasta riippuen.

Yliherkkyyssreaktiot

Tämän lääkevalmisteen käyttö voi aiheuttaa yliherkkyyssreaktioita, mukaan lukien anafylaksia. Oireita voivat olla nokkosihottuma, kutina, ihottuma, hengitysvaikeudet, turvotus suun ja kurkun ympärillä, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, huimaus tai pyörtyminen ja matala verenpaine. Yliherkkyyssreaktioiden ilmetessä potilaiden tulee lopettaa hoito ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon.

Potilailla, joiden tiedetään olevan IgE-pohjainen yliherkkyys kaseiinille, voi olla suurempi yliherkkyyssreaktioiden riski. Jos yliherkkyyden merkkejä tai oireita ilmaantuu, hoito on lopetettava. Tämän lääkevalmisteen myöhemmän hoidon tulee perustua perusteelliseen riskien ja hyötyjen arviointiin.

Neutraloivat vasta-aineet

Neutraloivia vasta-aineita saattaa esiintyä tämän lääkevalmisteen käytön yhteydessä. Jos hoito tällä lääkevalmisteella ei johda riittävään hemostaasiin, mahdollisena syynä tulee epäillä neutraloivien vasta-aineiden kehittymistä, ja testejä tulee suorittaa kliinisten indikaatioiden mukaisesti. Muiden tekijä VIIa:ta sisältävien tuotteiden neutraloivia vasta-aineita on havaittu synnynnäisillä tekijä VII:n puutteellisilla potilailla, mikä on hyväksymätön käyttöaihe eptakogibeetalle (aktivoitu).

Vanhus

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä varmistettu iäkkäillä potilailla. Tietoja ei ole saatavilla.

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä varmistettu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Tietoja ei ole saatavilla.

Natriumpitoisuus

Lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injeksiota kohden, eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tällä lääkevalmisteella yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Muiden FVIIa:a sisältävien valmisteiden farmakologisesta käytöstä saadut kliiniset kokemukset osoittavat tromboottisten tapahtumien lisääntyneen riskin, kun niitä käytetään samanaikaisesti aktivoitujen protrombiinikompleksikonsentraattien kanssa (ks. kohta 4.4).

Eptakogialfalla tehdyn ei-kliinisen tutkimuksen perusteella rFVIIa:n ja rFXIII:n yhdistämistä ei myöskään suositella. rFVIIa:n ja rFXIII:n välisistä yhteisvaikutuksista ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja eptakogibeetan (aktivoitun) käytöstä raskaana olevilla naisilla.

Varmuuden vuoksi tämän lääkevalmisteeseen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Eptakogibeetan (aktivoitu) erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Ei ole tehty tutkimuksia eptakogibeetan (aktivoitu) vaikutuksen arvioimiseksi maidontuotantoon tai sen esiintymiseen äidinmaidossa. Päätös imettämisen jatkamisesta/lopettamisesta tai CEVENFACTA-valmisteen käytön jatkamisesta/lopettamisesta tulee tehdä ottaen huomioon rintaruokinnan hyöty lapselle ja hoidon hyöty naiselle.

Hedelmällisyys

Koe-eläintutkimukset eivät viittaa valmisteella olevan suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia miesten hedelmällisyyteen. Ihmisten hedelmällisyyteen liittyvää tietoa ei ole. Siten eptakogibeetan (aktivoitu) vaikutusta miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikuttava aine eptakogibeeta (aktivoitu) saattaa vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Huimausta voi esiintyä vaikuttavan aineen eptakogibeetan annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yhteensä 103 potilasta sai vähintään yhden annoksen eptakogibeetaa (aktivoitu). Integroituun analyysiin käytetty kokonaisturvallisuuspopulaatio (katso taulukko 3) käsitti 75 potilasta neljässä kliinisessä tutkimuksessa, jotka altistettiin 3 418 injektioille yhteensä 1 117 hoitojaksossa. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat epämukavuus infuusiokohdassa (1,3 %), infuusiokohdan hematooma (1,3 %), toimenpiteen jälkeinen hematooma (1,3 %), infuusioon liittyvä reaktio (1,3 %), ruumiinlämmön nousu (1,3 %), huimaus (1,3 %) ja päänsärky (1,3 %). Kaksikymmentäkahdeksan (28) muuta potilasta sai yhden laskimonsisäisen bolusannoksen eptakogibeetaa (aktivoitu) viidennessä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus LFB-FVIIA-009-19): yhteenveto LFB-FVIIA-009-tutkimuksen turvallisuustiedoista esitetään jäljempänä.

Lapsipotilaat

Integroituun turvallisuusanalyysiin kuuluneista 75 potilaasta 34 oli nuoria ja lapsia: 13 (17 %) oli alle 6-vuotiaita, 15 (20 %) oli 6–12-vuotiaita ja 6 (8 %) alle 18-vuotiaita.

Lapsilla esiintyvien haittavaikutusten esiintymistiheyden, tyypin ja vakavuuden odotetaan olevan sama kuin aikuisilla.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa on käytetty seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukossa 3 esitetään haittavaikutukset.

Taulukko 3: Haittavaikutukset yhdistetyistä kliinisistä tutkimuksista

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset (Esisijainen termi)	Tiheys
Hermosto	Huimaus	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Epämukavuus pistoskohdassa	Yleinen
	Hematooma pistoskohdassa	Yleinen
Tutkimukset	Ruumiinlämmön nousu	Yleinen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Toimenpiteen jälkeinen hematooma	Yleinen
	Injektioon liittyvä reaktio	Yleinen

Tutkimuksessa LFB-FVIIa-009-19 vain yksi lievä päänsärkyjakso (75 µg/kg ryhmässä) arvioitiin liittyväksi eptakogibeetaan (aktivoitu), ja se korjaantui tutkimuksen loppuun mennessä. SAE:tä ei ollut. Kaiken kaikkiaan tutkimuksen 009-19 turvallisuustiedot eivät muuttaneet yllä kuvattua CEVENFACTA-turvallisuusprofiilia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immunogeenisyys

Kolmen keskeisen kliinisen PerSept-tutkimuksen yhdistetyissä turvallisuustiedoissa viidellä 60 potilaasta oli positiivinen seulontamääritys CEVENFACTA-vasta-aineiden osalta lähtötilanteessa (ennen altistusta tälle lääkevalmisteelle) ja seurantakäynneillä. Kahdella potilaalla todettiin varmistavan anti-CEVENFACTA:n vasta-ainetestin perusteella ei-neutralisoivia vasta-aineita.

Kenellekään potilaalle ei kehittynyt kaninmaidon proteiinin vasta-aineita tämän lääkevalmisteen käytön aikana. Silti, kuten kaikilla terapeuttisilla proteiineilla, on olemassa immunogeenisyyden mahdollisuus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ei ole kliinisissä tutkimuksissa kokemusta. Annostusohjelmaa ei pidä tarkoituksella suurentaa suositeltuja annoksia korkeammaksi, koska tiedot mahdollisista lisäriskeistä puuttuvat.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren hyytymistekijät, ATC-koodi: B02BD08

Vaikutusmekanismi

Normaaleissa olosuhteissa FVIIa on hyytymisen käynnistävä tekijä vuorovaikutuksessa solun pinnalla olevan kudostekijän (TF) kanssa. Kun kompleksi on muodostunut, se aktivoi pääasiassa tekijän X

tekijäksi Xa ja myös tekijän IX tekijäksi IXa. Tekijä X:n aktivoituminen tekijäksi Xa käynnistää koagulaatiokaskadin yhteisen reitin, jossa protrombiini aktivoituu trombiiniksi, ja muuttaa sitten fibrinogeenin fibriniiksi muodostaen hemostaattisen tulpan, mikä saa aikaan hyytymän muodostumisen verenvuotokohdassa (hemostaasi). Tämä reaktio moninkertaistuu tekijän VIII ja tekijän IX läsnä ollessa.

Hemofilia A- tai B-potilailla tekijä VIII- ja tekijä IX-molekyylejä puuttuu tai ne eivät toimi, mikä estää koagulaation lisääntymisen. Tämä johtaa yleisnkuntoa heikentäviin verenvuotoihin, jotka voivat joskus olla hengenvaarallisia.

Näillä potilailla FVIIa aktivoi koagulaation luonnollisen "TF-riippuvaisen" mekanismin kautta.

Kuitenkin terapeuttiset annokset, jotka tarvitaan hemostaasin saavuttamiseen käyttämällä FVIIa:ta, ovat paljon korkeampia kuin normaalisti verenkierrossa oleva FVII(a)-pitoisuus. Näiden normaalia suurempien FVIIa-annosten läsnäolo indusoi kahta muuta hyytymisreittiä.

Toinen hyytymisreitti, "TF-riippumaton", johtaa samalla tavalla kuin "TF-riippuvainen" toimintatapa FXa:n muodostumiseen aktivoituneiden verihutaleiden pinnalla ilman, että TF tarvitsee ankkuroida FVIIa:ta solun pintaan ja muuttaa sen rakennetta. Lisäksi korkeiden FVIIa-annosten käyttö myös lievittää FVII-tsymogeenin FVIIa:n luonnollista ja jatkuvaa estoa.

Kolmannessa reitissä FVIIa kilpailee aktivoituneen proteiini C:n (aPC) kanssa sitoutumalla endoteeliproteiini C-reseptoriin (EPCR). FVIIa siis alas moduloi antikoagulaatiota rajoittamalla tekijä Va:n, FXa-kofaktorin, pilkkoutumista aPC:n toimesta.

Näiden kolmen reitin yhdistelmä sallii FVIIa:n ohittaa FVIIIa:n tai FIXa:n tarpeen palauttaa hemostaasin kyseisten hyytymistekijöiden puuttuessa tai jopa niiden inhibiittoreiden läsnä ollessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Hyytymisen laboratoriotutkimukset eivät välttämättä korreloi tämän lääkevalmisteeseen hemostaattisen tehon kanssa tai ennusta sitä.

Vaiheen 1b kliinisessä tutkimuksessa tämä lääkevalmiste osoitti annoksesta ja pitoisuudesta riippuvaa farmakodynaamista vaikutusta hyytymisjärjestelmään, mukaan lukien aPTT:n ja PT:n lyheneminen sekä trombiinin muodostumistien (TGT) lisääminen verihutaleilla ja maksimaalisen hyytymän kiinteyden (fibriinipohjainen tromboelastometria).

Kliininen teho ja turvallisuus

Tämän lääkevalmisteeseen tehoa arvioitiin kolmessa faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 60 miespotilaalla, joilla oli synnynnäinen hemofilia A tai B ja vasta-aineita kyseisille hyytymistekijöille. Tämän lääkevalmisteeseen turvallisuutta arvioitiin näissä kolmessa kliinisessä tutkimuksessa ja myös vaiheen 1b tutkimuksessa (15 potilasta) ja toisessa kliinisessä lisätutkimuksessa, jonka ensisijaisena tavoitteena oli PK-arviointi (28 potilasta), yhteensä 103:lla synnynnäistä hemofiliaa sairastavalla miespotilaalla, joilla oli synnynnäinen hemofilia A tai B ja vasta-aineita kyseisille hyytymistekijöille.

Teho verenvuotojen hoidossa aikuisille ja nuorille:

PerSept 1 oli vaiheen 3, monikeskus, avoin, satunnaistettu, risteävä tutkimus kahdesta aloitusannosohjelmasta. Tämän tutkimuksen yleisenä tavoitteena oli arvioida kahden annoksen turvallisuutta ja tehoa lääkkeen annostelu- ja hoito-ohjelmat vuodon koko vaikeusasteelle (lievä, kohtalainen ja vaikea) ja arvioida sen farmakokinetiikkaa. Tutkimusprotokollan mukaisesti mukaan otettiin 12-vuotiaat ≥ 12 -vuotiaat (75-vuotiaisiin asti) potilaat, joilla oli synnynnäinen hemofilia A tai B ja joilla on FVIII- tai FIX-vasta-aine (positiivisen inhibiittoritestin BU-kynnys asetettu 5:ksi). Potilaat, jotka täyttivät kaikki sisäänottokriteerit, satunnaistettiin aloittamaan tutkimus joko 75 $\mu\text{g/kg}$ tai 225 $\mu\text{g/kg}$ tämän lääkevalmisteeseen hoito-ohjelmalla.

27 aikuista ja nuorta potilasta (≥ 12 -vuotiaista alle 65-vuotiaisiin) otettiin mukaan ja arvioitiin 468 verenvuotojakson hoidossa, mediaani 12 verenvuotojaksoa potilasta kohti.

Tulokset analyysistä onnistuneesti hoidettujen verenvuotojen osuudesta, joilla on "hyvä" tai "erinomainen" vaste (käyttäen neljän pisteen luokitusasteikkoa) vakavuudesta riippumatta 12 tunnin

kuluttua tämän lääkevalmisteen ensimmäisestä annosta (ensisijainen tehon päätepiste), ja puuttuvat vastaukset on käsitelty epäonnistumisina, on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Niiden verenvuotojen osuus, joiden hoitovaste on "hyvä" tai "erinomainen" vakavuudesta riippumatta 12 tunnin kuluttua CEVENFACTA:n ensimmäisestä annosta (käsitelty populaatio) – Puuttuvia vasteita on käsitelty hoidon epäonnistumisina - PerSept 1 - tutkimus

	Ensimmäinen annostusohjelma verenvuotojakson aikana		Yleisesti (N=27)
	75 µg/kg (N=25)	225 µg/kg (N=25)	
Verenvuotojen määrä	252	216	468
Onnistuneiden hoitojen määrä	204 (81 %)	195 (90,3 %)	399 (85,3 %)
Epäonnistuneiden hoitojen määrä	48 (19,0 %)	21 (9,7 %)	69 (14,7 %)
Onnistumissuhde [95 % CI]	0,810 [0,709, 0,910]	0,903 [0,829, 0,977]	0,853 [0,770, 0,935]
p-arvo ¹	<0,001	<0,001	<0,001

Lyhennys: CI = luottamusväli (confidence interval).

Huomautuksia: Taulukko ositettuna todellisen annostusohjelman mukaan verenvuotojakson aikana. Potilaat, jotka päättivät vaiheen A ilman turvallisuushuolia, aloittivat hoidon vaiheen B samalla CEVENFACTA-hoito-ohjelmalla, jolla heidät satunnaistettiin vaiheeseen A (joko 75 µg/kg tai 225 µg/kg). Sen jälkeen potilas siirrettiin vaihtoehtoiseen hoito-ohjelmaan 12 viikon välein tutkimuksen loppuun asti.

¹ p-1 p-arvo yksipuolisesta normaalien Hon approksimaatiotestistä: $p \leq 0,55$, jossa p on onnistuneesti hoidettujen verenvuotojen todellinen osuus 12 tunnin kohdalla, oikaistuna tietyn potilaan verenvuotojen välisen korrelaation mukaan. Testi suoritettiin tasolla 0,0125 (säädetty 0,025:stä 0,0125:een testaamisen moninkertaisuuden huomioon ottamiseksi).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Ohjelma rekombinantitekijän seitsemän tehokkuuden arvioimiseksi prospektiivisillä kliinisillä tutkimuksilla)

Lisäksi 24 tunnin kohdalla suurin osa verenvuodoista raportoitiin "hyvällä" tai "erinomaisella" arvioinnilla; vaste oli 96,7 % [93,3 %, 100 %] ja 99,5 % [98,6 %, 100 %] annostelulla 75 µg/kg ja 225 µg/kg. Mediaaniaika, jonka potilas sai "hyvän" tai "erinomaisen" arvion verenvuotojaksosta, oli 5,98 tuntia 75 µg/kg annosteluohjelmalla ja 3 tuntia 225 µg/kg annosteluohjelmalla.

Mitä tulee lääkkeiden kulutukseen, keskimäärin 1 ja 2 injektiota tarvittiin verenvuodon hoitamiseksi 225 ja 75 µg/kg hoito-ohjelmalla.

PerSept 2 oli vaiheen 3, globaali, monikeskus, avoin, satunnaistettu, risteävä tutkimus kahdesta alkuannosohjelmasta. Tämän tutkimuksen yleisenä tavoitteena oli arvioida lääkevalmisteen kahden annostusohjelman turvallisuutta ja tehokkuutta vuotojen koko vakavuusasteella (lievä, kohtalainen ja vaikea) ja arvioida sen farmakokinetiikkaa. Tutkimukseen osallistui alle 12-vuotiaita potilaita, joilla oli synnynnäinen hemofilia A tai B ja joilla oli FVIII- tai FIX-vasta-aine (positiivisen inhibiittoritestin BU-kynnys asetettu 5:een).

Potilaat, jotka täyttivät kaikki sisäänottokriteerit, satunnaistettiin aloittamaan tutkimus joko 75 µg/kg:n tai 225 µg/kg:n annoksella tätä lääkevalmistetta.

25 aikuista ja nuorta potilasta (11,3 kuukauden ikäisistä alle 12-vuotiaisiin) otettiin mukaan ja arvioitiin 549 verenvuotojen hoidossa, mediaani 17 verenvuotoa potilasta kohti.

Taulukossa 5 on esitetty tulokset analyysistä onnistuneesti hoidettujen verenvuotojen osuudesta, joilla on "hyvä" tai "erinomainen" vaste (käyttäen neljän pisteen luokitusasteikkoa) vakavuudesta riippumatta 12 tunnin kuluttua tämän lääkevalmisteen ensimmäisestä annosta (ensisijainen tehon päätepiste), puuttuvat vastaukset on käsitelty hoidon epäonnistumisina.

Taulukko 5: Niiden verenvuotojen osuus, joiden hoitovaste on vakavuudesta riippumatta "hyvä" tai "erinomainen" 12 tunnin kuluttua CEVENFACTA:n ensimmäisestä annosta (käsitelty populaatio) – PerSept 2 -tutkimus

	Ensimmäinen annostusohjelma verenvuotojakson aikana		Yleisesti (N=25)
	75 µg/kg (N=23)	225 µg/kg (N=24)	
Verenvuotojen määrä	239	310	549
Onnistuneiden hoitojen määrä	158 (66,1 %)	190 (61,3 %)	348 (63,4 %)
Epäonnistuneiden hoitojen määrä	81 (33,9 %)	120 (38,7 %)	201 (36,6 %)
Onnistumissuhde [95 % CI]	0,661 [0,530, 0,792]	0,613 [0,487, 0,739]	0,634 [0,517, 0,751]
p-arvo ¹	0,048	0,164	0,080

Lyhennys: CI = luottamusväli (confidence interval).

Huomautuksia: Taulukko osoitettuna todellisen hoito-ohjelman mukaan verenvuotojakson aikana. Potilaat, jotka päättivät vaiheen A ilman turvallisuushuolia, aloittivat hoidon vaiheen B samalla hoito-ohjelmalla, johon heidät satunnaistettiin vaiheeseen A (joko 75 µg/kg tai 225 µg/kg). Sen jälkeen potilas siirrettiin vaihtoehtoiseen hoito-ohjelmaan 12 viikon välein tutkimuksen loppuun asti.

¹ p-arvo H₀:n yksipuolisesta normaalin approksimaatiotestistä $p \leq 0,55$, jossa p on onnistuneesti hoidettujen verenvuotojen todellinen osuus 12 tunnin kohdalla, oikaistuna tietyn potilaan verenvuotojen välisen korrelaation mukaan. Testi suoritettiin tasolla 0,0125 (säädetty 0,025:stä 0,0125:een testaamisen moninkertaisuuden huomioon ottamiseksi).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Ohjelma rekombinantitekijän seitsemän tehokkuuden arvioimiseksi prospektiivisillä kliinisillä tutkimuksilla)

Tehokkuustuloksia ei pidetä vakuuttavina PerSept 2:n osalta: ensisijainen tehon päätetapahtuma ei täytynyt (eli tavoitetta ei saavutettu). Katso kohta 4.2.

Tehokkuus verenvuotojen ehkäisyssä leikkauksissa ja invasiivisissa toimenpiteissä:

PerSept 3 oli faasin 3, monikeskus, avoin, yksihaarainen tutkimus, jossa arvioitiin tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa ≥ 6 kuukauden ja ≤ 75 vuoden ikäisillä potilailla, joilla oli hemofilia A tai B ja joilla oli FVIII- tai FIX-vasta-aine (positiivisen inhibiittoritestin BU-kynnys asetettu arvoon 5), ja joille oli määrätty elektiivinen kirurginen tai muu invasiivinen toimenpide. Tutkimukseen otettiin mukaan 12 potilasta (6 pienen leikkauksen ryhmässä ja 6 suuren leikkauksen ryhmässä).

Suuressa kirurgisessa/invasiivisessa toimenpiteessä hoitoa annettiin 200 µg/kg:n bolusalkuannoksella ≤ 2 minuutin laskimoinjektiolla välittömästi ennen leikkausta tai invasiivisen toimenpiteen aloittamista. Pienessä elektiivisessä kirurgisessa/invasiivisessa toimenpiteessä hoitoa annettiin 75 µg/kg:n bolusalkuannoksella ≤ 2 minuutin laskimoinjektiolla välittömästi ennen leikkausta tai invasiivisen toimenpiteen aloittamista. Sekä pienissä että suurissa toimenpiteissä anto toistettiin enintään 2 tunnin välein annoksella 75 µg/kg kirurgisen/invasiivisen toimenpiteen aikana ja sen jälkeen. Altistumisen keston mediaani oli 18 päivää (suuret toimenpiteet) ja 2,2 päivää (pienet toimenpiteet).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden kirurgisten tai muiden invasiivisten toimenpiteiden prosenttiosuus, joiden hoitovaste oli "hyvä" tai "erinomainen" 48 (± 4) tunnin kuluttua tämän lääkevalmisteen viimeisestä annosta, tutkijan arvioiden mukaan. Tämä arviointi perustui potilaalle kullekin ajankohtana tehtyjen arvioiden kokonaisuuteen, ottaen huomioon myös kirurgin intraoperatiivinen hemostaattinen arviointi, verenvuotokohtausten (interventioiden) lukumäärä, vuotaminen, verensiirrot ja käytetyn lääkevalmisteen määrä. Ensisijainen analyysi perustui arvioihin, jotka olivat saatavissa.

Kuusi aikuista (enintään 56-vuotias) ja 6 lapsipotilasta (1 nuori (14-vuotias) ja 5 lasta (2–9-vuotiaita)) saivat tämän lääkevalmisteen yhteensä 12 invasiivista toimenpidettä varten, joista 6 suurta ja 6 pientä.

Neljä potilasta, jotka osallistuivat aiemmin PerSept 1:een (2 potilasta) ja PerSept 2:een (2 potilasta), sisällytettiin PerSept 3:een.

Tutkija ilmoitti 12:sta tehdystä kirurgisesta toimenpiteestä 9 (81,8 %) onnistuneesti hoidetuiksi ("hyvä" tai "erinomainen" vaste) 48 tunnin kuluttua tämän lääkevalmisteen viimeisestä annosta, 2 (18,2 %) oli hoidon epäonnistumisia ("huono" vastaus) ja yksi arviointi puuttui, koska tutkimus keskeytettiin (suostumuksen peruuttaminen) ennen arviointia 48 tunnin kohdalla.

Kaksi epäonnistunutta hoitoa ("huono" vaste) olivat suuren leikkausryhmän ryhmässä. Yhden vasteen katsottiin olevan "heikko", koska tutkimus keskeytettiin kuolemaan johtaneen TEAE:n jälkeen (toimenpiteen jälkeinen hematooma 2 päivän sisällä tämän lääkevalmisteen annosta verenvuotoa estävän pelastushoidon yhteydessä 52 tunnin sisällä tämän lääkevalmisteen viimeisestä annoksesta): tämä oli potilas, jolla ilmeni 1 päivä lääkkeen antamisen jälkeen toimenpiteen jälkeinen hematooma, sitten 3 päivää lääkkeen annon jälkeen vakava maha-suolikanavan verenvuoto ja vakava verenhukasta johtuva anemia, joka johti kuolemaan samana päivänä. Ruoansulatuskanavan verenvuoto ja verenhukasta johtuva anemia ilmoitettiin alun perin epätodennäköisesti liittyväksi, ja myöhemmin tutkija päivitti ne todennäköisesti liittyväksi lääkevalmisteseen. Lopuksi riippumattoman tiedonseurantakomitean (DMC) ja sponsorin uudelleenarvioinnin jälkeen syy-seurausarvioinnin katsottiin olevan toisiinsa liittymättömiä. Toinen hoidon epäonnistuminen vaati pelastushoitoa leikkauksen jälkeisenä päivänä 7, jonka jälkeen hoito määritettiin epäonnistuneeksi.

Leikkauksenaikainen hemostaattinen vaikutus arvioitiin "erinomaiseksi" tai "hyväksi" kaikissa 12 pienessä ja suuressa leikkauksessa. Keskimääräinen arvioitu todellinen intraoperatiivinen verenhukka oli pienempi verrattuna keskimääräiseen maksimiverenhukkaan (potilaalla, jolla ei ole verenvuotohäiriötä ja jolle tehtiin sama toimenpide) sekä pienissä leikkauksissa (2,3 ml todellisessa intraoperatiivisessa ja 4,2 ml ennustetussa maksimissa) että suurissa leikkauksissa. (270,0 ml ja 350,0 ml, vastaavasti).

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettinen arviointi suoritettiin kliinisessä tutkimuksessa LFB-FVIIA-009-19, johon osallistui 28 hemofilia A:ta sairastavaa potilasta, joilla oli tai ei ollut FVIII:n estäjiä (keski-ikä 37,2 (mediaani 15,1 (vaihteluväli 19–70 vuotta))), jotka saivat kerta-annoksen eptakogibeetaa (aktivoitu) (joko 75 µg/kg tai 225 µg/kg).

Tämän lääkevalmisteen farmakokineettinen profiili oli verrattavissa muihin rhFVIIa-valmisteisiin: plasman pitoisuudet nousivat pian injektion jälkeen, minkä jälkeen maksimipitoisuudet laskivat kaksinkertaisesti ja palasivat lähtötasolle noin 8–12 tunnin kuluttua annon jälkeen.

Tiedot analysoitiin käyttämällä tilavapaata analyysiä (NCA). Taulukossa 6 on esitetty farmakokineettisen analyysin tulokset, kun tätä lääkevalmistetta on annettu kerta-annoksena laskimoon joko 75 µg/kg tai 225 µg/kg 28 aikuispotilaalle.

Taulukko 6: CEVENFACTA:n farmakokineettiset parametrit (geometrinen keskiarvo [CV %]) aikuisilla

Parametri (geometrinen keskiarvo (CV %))	C _{max} (ng/mL)	Väli (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} = suurin plasmakonsentraatio; AUC_{0-inf} = käyrän alla oleva pinta-ala hetkestä 0 äärettömään; t_{1/2} = terminaalinen puoliintumisaika; V_d = Jakelumäärä

Tilavapaa analyysi osoitti likimääräisen annoksen suhteellisuuden välillä 75 µg/kg ja 225 µg/kg eptakogibeeta (aktivoitu), ja geometrinen keskiarvo AUC_{0-inf} nousi 3,5 ja C_{max} 3,4-kertaiseksi 3,0-kertaisella annoksen lisäyksellä.

On huomattava, että suuremman altistuksen (AUC ja C_{max}) havaittiin lisäävän ruumiinpainoa (erityisesti liikalihavilla henkilöillä) toisella saatavilla olevista annoksista (75 µg/kg ja 225 µg/kg). Tiedetään, että tämän alaryhmän tiedot ovat tällä hetkellä rajalliset, mutta mahdolliset annossuosituksot päivitetään, kun riittävästi tietoa on saatavilla.

Vanhuksista on vain vähän farmakokineettisiä tietoja: Kolme iäkästä potilasta PK-tutkimuksesta LFB-FVIIA-009-19 otettiin mukaan kliinisiin tutkimuksiin, yksi 70-vuotias, joka sai 75 µg/kg kerta-annoksen laskimoon ja 2 (vanhin 67-vuotias), jotka saivat 225 µg/kg kerta-annoksen laskimoon.

Farmakokineettisiä tietoja sekä munuaisten että maksan vajaatoiminnasta kärsivistä potilaista ei ole saatavilla.

Tällä lääkevalmisteella ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia massatasapainon arvioimiseksi. Kuitenkin saatavilla olevan kirjallisuuden perusteella metaboliaa odotetaan tapahtuvan proteolyysin kautta maksassa ja erittymistä virtsaan ja ulosteisiin (aminohapot).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaikki prekliinisen turvallisuusohjelman havainnot liittyivät rFVIIa:n farmakologiseen vaikutukseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine:

arginiinihydrokloridi

isoleusiini

trinatriumsitraattidihydraatti

glysiini

lysiinihydrokloridi

polysorbaatti 80

kloorivetyhappo (pH:n säätelyyn)

Liuotin:

injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Tuote on säilytettävä käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen injektiopullossa ja annettava 4 tunnin kuluessa. Käyttämätön liuos on hävitettävä 4 tunnin kuluttua käyttövalmiiksi saattamisesta.

Ohjeet valmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta löytyvät kohdasta 6.6.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen antoa varten

Pakkaukset sisältävät:

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) kuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

- 1 injektiopullo, jossa on injektiokuiva-ainetta (1 mg) liuosta varten,
- 1 steriili injektiopullon sovitin käyttövalmiiksi saattamiseen, jossa on 5 µm:n partikkelisuodatin,
- 1 esitäytetty ruisku injektionesteisiin käytettävää vettä (1,1 ml),
- 1 männänvarsi ja rajoitin.

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) kuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

- 1 injektioallasipullo, jossa on injektiokuiva-ainetta (2 mg) liuosta varten,
- 1 steriili injektiopullon sovitin käyttövalmiiksi saattamiseen, jossa on 5 µm:n partikkelisuodatin,
- 1 esitäytetty ruisku injektionesteisiin käytettävää vettä (2,2 ml),
- 1 männänvarsi ja rajoitin.

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) kuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

- 1 injektioallasipullo, jossa on injektiokuiva-ainetta (5 mg) liuosta varten,
- 1 steriili injektiopullon sovitin käyttövalmiiksi sekoittamista varten, ja jossa on 5 µm:n partikkelisuodatin,
- 1 esitäytetty ruisku injektionesteisiin käytettävää vettä (5,2 ml),
- 1 männänvarsi ja rajoitin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

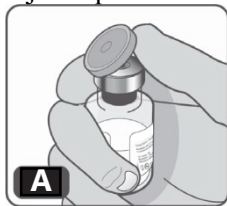
Mukana olevan pakkauksen avulla käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen liuos näyttää kirkkaalta tai hieman samealta väriltömältä nesteeltä, jossa ei ole vieraita hiukkasia.

Käyttövalmiiksi saatettu lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen antoa. Älä käytä liuoksia, jotka ovat sameita tai joissa on saostumia.

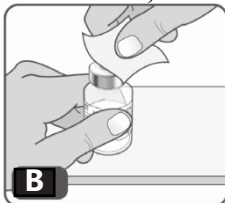
Käyttövalmiiksi sekoittamisen ohjeet

Aseptista tekniikkaa ja tasaista työtasoa tulee aina käyttää käyttövalmiiksi saattamisen aikana.

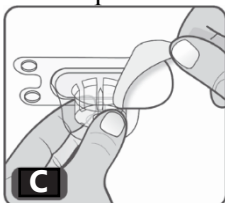
1. CEVENFACTA-kuiva-aineen injektiopullon ja liuotinta sisältävän esitäytetyn ruiskun tulee olla huoneenlämmössä (15 °C – 25 °C) käyttövalmiiksi sekoitettaessa.
2. Poista muovikorkki injektiopullosta (**Kuva A**). Jos korkki on kadonnut tai puuttuu, injektiopulloa ei tule käyttää.



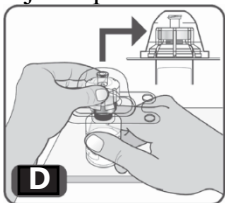
3. Pyyhi injektiopullon kumitulppa desinfektiopyyhkeellä. Anna alkoholin kuivua. Kun olet puhdistanut tulpan desinfektiopyyhkeellä, **älä koske kumitulppaan sormillasi äläkä anna sen joutua kosketuksiin muiden esineiden kanssa ennen kuin kiinnität injektiopullon sovittimeen, koska sormistasi voi siirtyä siihen mikrobeita (kuva B).**



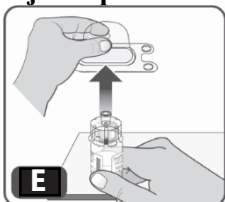
4. Avaa injektiopullon sovitinpakkaus irrottamalla suojapaperi koskematta sisäpuolelle. Älä poista injektiopullon sovitinta pakkauksesta. Sovittimen piikin tulee olla linjassa harmaan kumitulpan keskikohdan kanssa (kuva C).



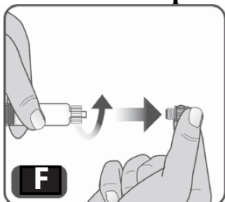
5. Käännä pakkaus ympäri. Paina lujasti alas ja työnnä injektiopullon sovittimen piikki kokonaan injektiopullon kumitulpan läpi (kuva D).



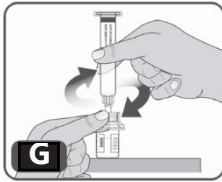
6. Purista kevyesti suojakorkkia ja nosta se irti injektiopullon sovittimesta. **Älä kosketa injektiopullon sovitinta näkyvää piikkiä (kuva E).**



7. Irrota esitäytetystä ruiskusta ruiskun suojakorkki pitämällä kiinni ruiskun rungosta toisella kädellä ja ruuvaamalla toisella kädellä ruiskun suojakorkki irti (käännä vasemmalle). **Älä koske ruiskun kärkeen. Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos ruiskun suojakorkki on kadonnut tai puuttuu (kuva F).**



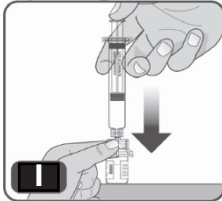
8. Pidä kiinni injektiopullon sovittimen reunoista ja ruuvaa se esitäytettyyn ruiskuun kiertämällä (oikealle) sitä muutama kierros, kunnes se alkaa kiristää. **Varo kiristämästä liikaa, koska joudut irrottamaan ruiskun myöhemmin (kuva G).**



9. Pidä männän varren leveästä yläpäästä kiinni toisella kädellä ja ruiskun rungosta toisella kädellä. Aseta männän varsi ruiskuun ja kierrä sitten muutama kierros (käännä oikealle) niin, että männän varsi kiinnittyy ruiskussa olevaan harmaaseen kumitulppaan (**kuva H**).



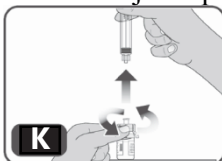
10. Paina männän varsi hyvin hitaasti alas ruiskun pohjalle, jotta kaikki neste siirtyy ruiskusta injektiopulloon. **Älä paina liian nopeasti, koska tästä voi aiheutua vaahtoutumista injektiopulloon (kuva I).**



11. Pyöritä injektiopulloa varovasti tai pyöritä käsien välissä, kunnes kaikki kuiva-aine on liuennut. **Älä ravista injektiopulloa, koska tämä voi aiheuttaa vaahtoutumista (kuva J).**



12. Ilman, että vedät lääkevalmistetta takaisin ruiskuun, kierrä ruisku irti injektiopullon sovittimesta (käännä vasemmalle), kunnes se irtoaa kokonaan. Älä poista injektiopullon sovittinta injektiopullosta (kuva K).



13. Vedä nestemäinen lääkevalmiste injektiopullosta (injektiopulloista) erikoisapteenistasi saadun ruiskun avulla. Sen tulee olla tarpeeksi suuri määrätyn annoksen suhteen.

Jos annoksesi vaatii useamman kuin yhden injektiopullon, toista yllä olevat vaiheet lisäpakkausten avulla, kunnes sinulla on vaadittu annos.

Ohjeet hallintaan

Lääkevalmiste on annosteltava 4 tunnin kuluessa käyttövalmiiksi sekoittamisesta.

Lääkevalmiste voidaan antaa laskimoinfuusiona 2 minuutin tai lyhyemmän ajan kuluessa.

Hävitysohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON <EHDOLLINEN MYYNTILUPA> <POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA>**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvikotelo (1 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU)
Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

eptakogi beeta (aktivoitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

eptakogibeeta (aktivoitu) 1 mg/injektiopullo (45 KIU/injektiopullo), 1 mg/ml liuottamisen jälkeen

3. LUETTELO APUAINEISTA

Injektiokuiva-aine: arginiinihydrokloridi, isoleusiini, trinitriumsitraattidihydraatti, glysiini, lysinihydrokloridi, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin
Jokainen pakkaus sisältää:
1 injektiopullo injektiokuiva-ainetta,
1 esitäytetty ruisku, jossa on steriiliä liuotinta,
1 männänvarsi,
1 injektiopullon sovitin.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerta-annosta varten.
Annostelun tulee tapahtua 4 tunnin kuluessa liuottamisesta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C

Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Ranska

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1664/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CEVENFACTA 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo (1 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU)
Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Eptakogibeeta (aktivoitu)

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 mg

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitäytetty ruisku (1,1 ml)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin CEVENFACTA 1 mg -valmisteelle
vesi injektioita varten

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvikotelo (2 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU)
Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

eptakogibeeta (aktivoitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

eptakogibeeta (aktivoitu) 2 mg/injektiopullo (90 KIU/injektiopullo), 1 mg/ml liuottamisen jälkeen

3. LUETTELO APUAINEISTA

Injektiokuiva-aine: arginiinihydrokloridi, isoleusiini, trinitriumsitraattidihydraatti, glysiini, lysinihydrokloridi, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin
Jokainen pakkaus sisältää:
1 injektio­pullo injektiokuiva-ainetta,
1 esitäytetty ruisku, jossa on steriiliä liuotinta,
1 männänvarsi,
1 injektio­pullon sovitin.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerta-annosta varten.
Annostelun tulee tapahtua 4 tunnin kuluessa liuottamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Ranska

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1664/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CEVENFACTA 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo (2 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU)
Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Eptakogibeeta (aktivoitu)

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 mg

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitäytetty ruisku (2,2 ml)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liutin CEVENFACTA 2 mg -lääkevalmisteelle
vesi injektioita varten

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvikotelo (5 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU)
Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
eptakogibeeta (aktivoitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

eptakogibeeta (aktivoitu) 5 mg/injektiopullo (225 KIU/injektiopullo), 1 mg/ml liuottamisen jälkeen

3. LUETTELO APUAINEISTA

Injektiokuiva-aine: arginiinihydrokloridi, isoleusiini, trinitriumsitraattidihydraatti, glysiini, lysinihydrokloridi, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo
Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin
Jokainen pakkaus sisältää:
1 injeksiopullo injeksiokuiva-ainetta,
1 esitäytetty ruisku, jossa on steriiliä liuotinta,
1 männänvarsi,
1 injeksiopullon sovitin.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kerta-annosta varten.
Annostelun tulee tapahtua 4 tunnin kuluessa liuottamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C

Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Ranska

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1664/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

CEVENFACTA 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D VIHVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo (5 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU)
Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Eptakogibeeta (aktivoitu)

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 mg

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Liutinta sisältävän esitäytetyn ruiskun nimilippu (5,5 ml)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liutin CEVENFACTA 5 mg -lääkevalmisteelle
vesi injektioita varten

i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5,2 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
eptakogibeeta (aktivoitu)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä injektiona, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CEVENFACTA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CEVENFACTA-valmistetta
3. Miten CEVENFACTA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CEVENFACTA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. CEVENFACTA-valmisteen käyttöohjeet.

1. Mitä CEVENFACTA on ja mihin sitä käytetään

CEVENFACTA sisältää vaikuttavana aineena eptakogibeetaa (aktivoitu), rekombinantti ihmisen hyttymistekijä VIIa (rhFVIIa).

CEVENFACTA-valmistetta käytetään aikuisille ja nuorille (12-vuotiaille ja sitä vanhemmille), joilla on synnynnäinen hemofilia A tai B, ja joilla on vasta-aineita näille hyttymistekijöille. Sitä käytetään seuraaviin:

- verenvuotojen hoitoon
- verenvuotojen ehkäisyyn leikkauksen aikana.

Kuinka CEVENFACTA toimii

Tämä lääke saa aikaan verihyytymän verenvuotokohdassa, kun elimistön omat hyttymistekijät eivät toimi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CEVENFACTA-valmistetta

Älä käytä CEVENFACTAa

- Jos olet allerginen eptakogibeetalle (aktivoitu) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6),
- Jos olet allerginen kaneille tai kanin valkuaisaineille.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen kuin sinua hoidetaan CEVENFACTA-valmisteella, varmistu, että lääkärisi tietää:

- Jos verisuonissasi on valtimonrasvoittumistaudin aiheuttamia ahtaumia (ateroskleroosi), sepelvaltimotauti (sydänsairaus, joka johtuu sydämeen verta tuovien verisuonten ahtautumisesta), aivoverisuonitauti (aivoon verta kuljettavien verisuonten sairaus), puristusvamma, septikemia (vakava verenmyrkytys) tai verihyytymiä;
- Jos sinulla on sydänsairaus, sydämen vajaatoiminta, sydämen rytmihäiriöitä;
- Jos sinulla on aiemmin ollut keuhkoveritulppa tai sydänleikkaus;
- Jos sinulla on tai on ollut jokin muu sairaus.

Potilailla, joiden tiedetään olevan allerginen kaseiinille, voi olla suurempi yliherkkyyssreaktioiden riski. Jos yliherkkyyden merkkejä tai oireita ilmaantuu, hoito tulee lopettaa ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon. Oireita voivat olla nokkosihottuma, (kutiava turvotus ihon alla), kutina, ihottuma, hengitysvaikeudet, turvotus suun ja kurkun ympärillä, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, huimaus tai pyörtyminen ja matala verenpaine.

Vaikka seuraavia tiloja ei ole havaittu, niitä voi esiintyä CEVENFACTA:n käytön yhteydessä:

- Verihyytymät sydämen valtimoissa (joka voi johtaa sydänkohtaukseen tai angina pectorikseen), aivoissa (joka voi johtaa aivohalvaukseen) tai keuhkoissa tai syvissä laskimoissa. Oireita voivat olla turvotus ja kipu käsivarsissa, jaloissa tai vatsassa, rintakipu, hengenahdistus, tunteen tai liikkuvuuden menetys sekä tajunnan tai puheen muutokset.
- Yliherkkyyss tai anafylaktiset reaktiot. Oireita voivat olla nokkosihottuma, (kutiava turvotus ihon alla), kutina, ihottuma, hengitysvaikeudet, turvotus suun ja kurkun ympärillä, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, huimaus tai pyörtyminen ja matala verenpaine.
- Vasta-aineet, jotka saattavat aiheuttaa vuoto-ongelmia.

Jos jokin näistä tiloista koskee sinua, kerro asiasta lääkärillesi ennen CEVENFACTA-injektion ottamista.

On tärkeää pitää kirjaa CEVENFACTA-valmisteesi eränumerosta. Joten aina, kun saat uuden CEVENFACTA-pakkauksen, kirjoita muistiin päivämäärä ja eränumero (joka on pakkauksessa Lot:n jälkeen) ja säilytä nämä tiedot turvallisessa paikassa.

Nuoret

Luettelossa olevat varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että nuoria (12-vuotiaita ja sitä vanhempia).

Muut lääkevalmisteet ja CEVENFACTA

Kerro lääkärillesi, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärillesi ennen CEVENFACTA-injektion ottamista, jos

- käytät tai olet äskettäin käyttänyt toista aktivoitua tekijä VII:tä, tai aktivoituja tai aktivoimattomia protrombiinikompleksikonsentraatteja,
- käytät tai olet äskettäin käyttänyt tekijää XIII,

koska näiden lääkkeiden yhdistelmä CEVENFACTA:n kanssa voi lisätä tromboembolisten tapahtumien riskiä (verihyytymien muodostuminen suonissa).

Keskustele lääkärisi kanssa ennen kuin käytät CEVENFACTA-valmistetta näiden lääkkeiden kanssa. Sinun tulee välttää ajamista tai koneiden käyttöä, kun sinulla on tämä oire.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Huimausta voi esiintyä CEVENFACTAn annon jälkeen.

CEVENFACTA sisältää natriumia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injeksiota kohden, eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten CEVENFACTA-valmistetta käytetään

Hoito tällä lääkkeellä tulee aloittaa ja tapahtua hemofilian ja/tai verenvuotosairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

CEVENFACTA toimitetaan injektiokuiva-aineena, joka valmistetaan (muodostetaan uudelleen) liuotteen kanssa ja injektoidaan laskimoon (suonensisäisesti). Katso käyttöohjeet tämän pakkausselosteen lopussa (kohta 7).

Milloin hoidat itseäsi

Lääkkeiden pistäminen vaatii erityiskoulutusta. Älä yritä pistää itse, ellei terveydenhuollon tarjoaja tai hemofilian hoitokeskus ole opettanut sinulle, kuinka.

Monet ihmiset, joilla on inhibiittoreita, oppivat pistämään itse tai saavat pistoksen perheenjäsenen avulla: kun olet saanut koulutuksen, tarvitset ylimääräisen injektiovälineen CEVENFACTA-pakkauksen lisäksi, jotta voit hoitaa verenvuotojaksosi onnistuneesti kotona. Muista kerätä kaikki tarvittavat injektiovälineet ennen kuin valmistat lääkkeen injeksiota varten. Tämän ylimääräisen injektiovälineen toimittaa terveydenhuollon ammattilainen (esim. apteekkihenkilökunta tai hemofilian hoitokeskus).

CEVENFACTA pistetään hemofilian hoitokeskuksessa, terveydenhuollon toimipaikassa tai kotona. Verenvuodon hoito heti, kun on ensimmäisiä merkkejä vuodosta, on tärkeää verenvuodon hallinnassa.

Aloita verenvuodon hoito niin aikaisin kuin mahdollista, ihanteellinen aika on 2 tunnin sisällä.

- Lievissä ja keskivaikeissa vuodoissa sinun täytyy toteuttaa hoito niin aikaisin kuin mahdollista, mieluummin jo kotona (esim. nivelten, pinnallisten lihasten, pehmytkudosten ja limakalvojen).
- Vakavassa vuodossa (esim. henkeä tai raajoja [käsivarsi tai jalka] uhkaava verenvuoto, intrakraniaalinen [kallonsisäinen] tai gastrointestinaalinen [maha tai suolisto] verenvuoto), sinun pitää ottaa yhteyttä lääkäriisi.

Yleensä vaikeat verenvuodot hoidetaan sairaalassa, ja ensimmäinen CEVENFACTA-annos voidaan antaa matkalla sinne.

Älä hoida itseäsi yli 24 tunnin ajan keskustelematta lääkärin kanssa.

- Aina kun käytät tätä valmistetta, ilmoita asia terveydenhuollon tarjoajalle mahdollisimman pian.
- Jos verenvuotoa ei saada hallintaan 24 tunnin kuluessa, ota heti yhteyttä terveydenhuollon toimintayksikköön tai ensiapuun. Sairaalahoido on yleensä välttämätöntä.

Katso ohjeet lääkkeen sekoittamisesta saattamisesta ennen antoa tämän pakkausselosteen lopussa olevasta **Käyttöohjeesta** (kohta 7).

Pistä liuos laskimoon 2 minuutin aikana tai vähemmän.

Käytä tätä lääkettä aina täsmälleen lääkärin kuvaamalla tavalla. Tarkista lääkäriltä, jos olet epävarma.

Annos

Terveydenhuollon toimintayksikkö kertoo sinulle, kuinka paljon CEVENFACTA-valmistetta tulee käyttää ja milloin tämä lääke tulee antaa painosi, tilasi ja verenvuototyyppin perusteella.

Verenvuotojen hoito

Hoito tällä lääkkeellä on aloitettava heti verenvuototapahtuman ilmetessä.

Lievä ja kohtalainen verenvuoto:

Lievien tai kohtalaisten verenvuotojen tapauksessa kotihoito ei saa kestää yli 24 tuntia. Kotihoidon jatkamista 24 tunnin jälkeen voidaan harkita vasta sen jälkeen, kun hemofilian hoitokeskuksen kanssa on neuvoteltu asiasta.

Vakava verenvuoto:

Jos kotona ilmenee merkkejä tai oireita vakavasta verenvuodosta, hae välitöntä lääketieteellistä apua. Alkuannos voidaan antaa matkallasi hemofilian hoitokeskukseen tai terveydenhuollon toimintayksikköön hoidon viivästymisen välttämiseksi.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa kuvataan tai kuten lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Antotapa

Katso ohjeet lääkkeen käyttökuntoon sekoittamisesta ja annosta ennen antoa tämän pakkausselosteen lopussa olevasta **Käyttöohjeesta** (kohta 7).

Jos käytät enemmän CEVENFACTA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos annostelet liikaa CEVENFACTA-valmistetta, ota heti yhteys lääkäriin.

Jos unohdat käyttää CEVENFACTA-valmistetta,

Jos unohdat ottaa CEVENFACTA-valmistetta, keskustele lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset sivuvaikutukset

(saattaa vaikuttaa yhteen kymmenestä henkilöstä):

- Huimaus
- Päänsärky
- Epämukavuus pistoskohdassa
- Injektiokohdan mustelmat (hematooma)
- Ruumiinlämmön nousu
- Toimenpiteen jälkeinen hematooma
- Injektioon liittyvä reaktio

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CEVENFACTA-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käytä CEVENFACTA:n liuottamiseen vain pakkauksessa olevaa materiaalia.

Sekoittamisen jälkeen tuote on säilytettävä injektiopullossa ja annettava 4 tunnin kuluessa.

Käyttämätön liuos on hävitettävä 4 tunnin kuluttua kuiva-aineen sekoittamisesta liuottimeen.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että nesteessä on hiukkasia tai se on sameaa sekoittamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CEVENFACTA sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti hyyytymistekijä VIIa (eptakogibeeta (aktivoitu)).
 - Muut apuaineet ovat:
 - Jauhe: arginiinihydrokloridi, isoleusiini, trinitriumsitraattidihydraatti, glysiini, lysiinihydrokloridi, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (pH:n säätöön).
 - Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi
- Katso kohta 2 "CEVENFACTA sisältää natriumia".

Injektiokuiva-aine liuosta varten sisältää: 1 mg/injektiopullo (vastaa 45 KIU/injektiopullo), 2 mg/pullo (vastaa 90 KIU:ta/pullo), 5 mg/pullo (vastaa 225 KIU:ta/pullo).

Liuottamisen jälkeen liuoksen pitoisuus on noin 1 mg/ml (45 KIU/ml) eptakogibeetaa (aktivoitu). 1 KIU vastaa 1 000 IU:ta (kansainvälistä yksikköä).

Miltä CEVENFACTA näyttää ja pakkauksen sisältö

Kuiva-ainepullo sisältää valkoista tai luonnonvalkoista kylmäkuivattua jauhetta, ja esitäytetty ruisku sisältää kirkasta ja väritöntä liuosta. Käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen tulee olla kirkasta tai hieman läpinäkymätöntä.

Jokainen CEVENFACTA-pakkaus sisältää:

- 1 injektioallasipullo, jossa on jauhe injektioaliuosta varten,
- 1 steriili injektiopullon sovitin käyttövalmiiksi sekoittamiseen ja 5 µm:n suodatin,
- 1 esitäytetty ruisku injektionesteisiin käytettävää vettä,
- 1 männänvarsi ja rajoitin.

Pakkauskoot: 1 mg (45 KIU), 2 mg (90 KIU), ja 5 mg (225 KIU).

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

KÄYTTÖOHJE:

LUE NÄMÄ OHJEET HUOLELLISESTI ENNEN KUIN KÄYTÄT CEVENFACTA-VALMISTETTA

CEVENFACTA on kuiva-ainetta. Ennen injeksiota se pitää liuottaa ruiskussa olevaan liuottimeen. Liuotin on injektionesteisiin käytettävä vesi. Liotettu CEVENFACTA täytyy injisoida laskimoon (vain laskimokäyttöön).

Tämä pakkaus sisältää tarvittavat välineet tämän lääkkeen sekoittamiseen. Lisämateriaaleja tarvitaan lääkkeen pistämistä varten käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Nämä materiaalit toimittaa terveydenhuollon ammattilainen (esim. apteekki tai hemofilian hoitokeskus).

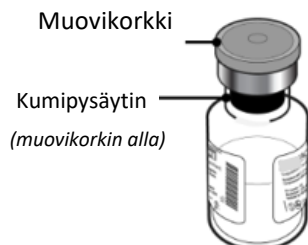
Lääkärisi tai sairaanhoitajasi näyttää sinulle ja/tai hoitajallesi, kuinka CEVENFACTA valmistetaan ja pistetään ensimmäisellä käyttökerralla. Älä käytä tätä pakkausta ilman terveydenhuollon toimintayksikön tai hemofilian hoitokeskuksen antamaa asianmukaista koulutusta.

Käytä puhdasta ja bakteeritonta aseptista tekniikkaa.

CEVENFACTA-pakkauksesi sisältö:

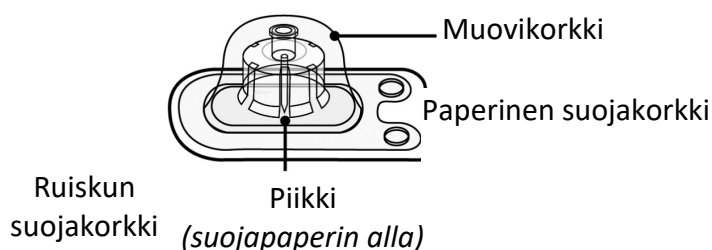
- 1 injektio- lasipullo, jossa on kuiva-ainetta injektio-liuosta varten
- 1 steriili injektio-pullon sovitin liuottamiseen ja 5 µm:n suodatin
- 1 esitäytetty ruisku injektionesteisiin käytettävää vettä
- 1 männänvarsi ja rajoitin

Pullo jauheella

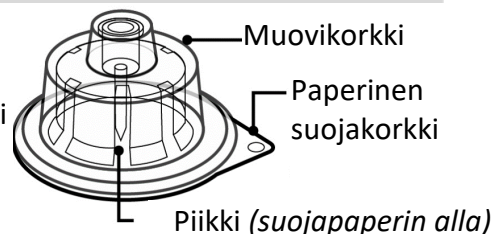


Pullon sovitin* ja pakkaus

1 mg ja 2 mg injektio-pullosovitin



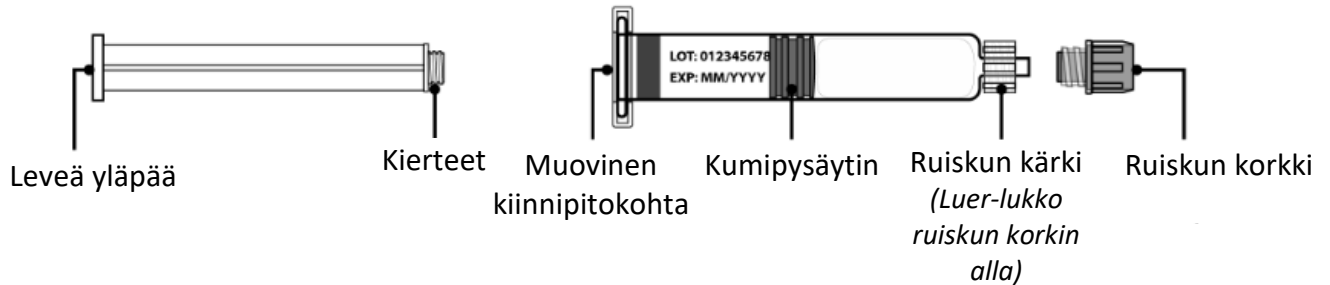
5 mg injektio-pullon sovitin



***HUOMAA: CEVENFACTA-pakkaus sisältää vain yhden lääkepullon sovittimen.**

Männänvarsi

Esitäytetty ruisku liuotinta



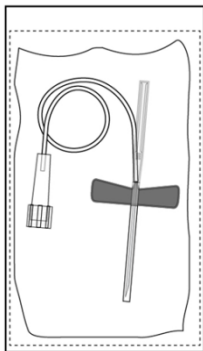
Tarvitset myös steriilin injektiosarjan (letku ja perhosneula), steriilin muoviruiskun, steriilit desinfektiopyyhkeet ja terävien esineiden säiliön, joka on paikallisten määräysten ja standardien mukainen. **Nämä välineet eivät sisälly CEVENFACTA-pakkaukseen.** Nämä lisämateriaalit toimittaa terveydenhuollon ammattihenkilösi (esim. apteekki tai hemofilian hoitokeskus).

Infuusiosarja

Muovinen ruisku

Desinfektiopyyhe

Terävien esineiden säiliö



1) Injektionpullon ja ruiskun valmisteleminen

- Ota niin monta CEVENFACTA-pakkausta kuin tarvitset, steriili injektiosarja (ei sisälly toimitukseen) ja desinfektiopyyhe (ei sisälly toimitukseen).

Älä käytä pakkausta, jos sinetti on rikki tai jos epäilet, että pakkaus on epäpuhtas. Käytä sen sijaan uutta pakkausta.

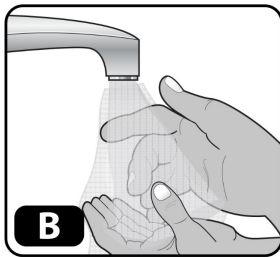
- Tarkista viimeinen käyttöpäivä pakkauksen kyljestä

(Kuva A).

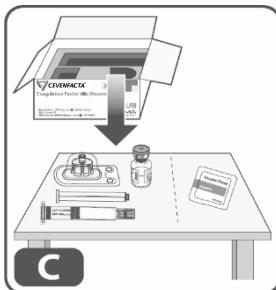
Älä käytä, jos viimeinen käyttöpäivä on ylittynyt.



- Tarkista pakkauksesta nimi, vahvuus ja väri varmistaaksesi, että se sisältää oikeaa valmistetta (1 mg:n pakkaus on keltainen, 2 mg:n pakkaus vihreä ja 5 mg:n pakkaus violetti).
- Puhdista tasainen pinta ennen kuin aloitat CEVENFACTA:n luottamisen vaiheet.
- Pese kätesi saippualla ja vedellä ja kuivaa ne käyttäen puhdasta pyyhettä tai ilmakeivausta (**Kuva B**).



- Ota yhden pakkauksen sisältö ja yksi desinfektiopyyhe pois kotelosta. Pane tarvikkeet puhtaalle pinnalle (**Kuva C**).



- Tarkasta pakkauksen sisältö. Varmista, että jokaiselle pullolle on samanvärisen ruisku.

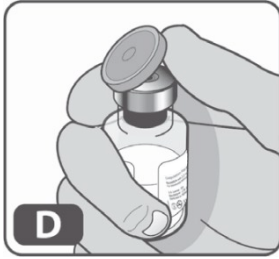
Älä käytä pakkauksen sisältöä, jos se on pudotettu tai ne ovat vahingoittuneet. Käytä sen sijaan uutta pakkausta.

- Lämmitä injektiopullo ja esitäytetty ruisku huoneenlämpöiseksi. Voit tehdä sen pitämällä niitä käsissäsi niin kauan, että ne tuntuvat yhtä lämpimiltä kuin kätesikin.

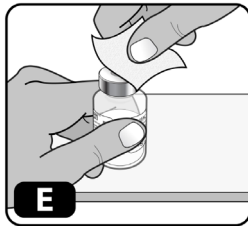
Älä lämmitä injektiopulloa ja esitäytettyä ruiskua millään muulla tavalla.

- Poista muovikorkki injektiopullosta (**kuva D**).

Jos muovikorkki on irti tai puuttuu, älä käytä pulloa.



- Pyyhi kumitulppa desinfektiopyyhkeellä (**Kuva E**) ja anna sen kuivua muutama sekunti ennen käyttöä, jotta se olisi mahdollisimman puhdas.

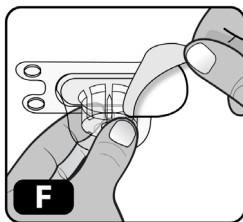


- Kun olet puhdistanut tulpan desinfektiopyyhkeellä, **älä koske kumitulppaan sormillasi äläkä anna sen koskettaa muita esineitä ennen kuin kiinnität injektiopullon sovittimeen, koska tässä voi siirtyä bakteereita.**

2) Kiinnitä injektiopullon sovitin

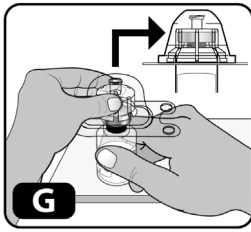
- Irrota suojapaperin kansi injektiopullon sovittimen pakkauksesta (**Kuva F**).

Älä käytä injektiopullon sovittinta, jos suojapaperi ei ole täysin kunnolla kiinni tai jos se on rikkoutunut.

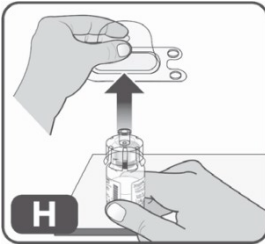


Älä ota injektiopullon sovittinta pois suojahatusta sormillasi. Jos kosketat injektiopullon sovittimen piikkiin, sormistasi voi siirtyä siihen mikrobeita.

- Laita injektiopullo tasaiselle pinnalle ja pidä sitä toisella kädellä ja toisella kädellä muovikorkkia (jossa on injektiopullon sovitin sisällä) suoraan injektiopullon päällä ja linjaa sovittimen piikki harmaan kumitulpan keskikohdan kanssa.
- Paina muovikorkkia alaspäin, niin että injektiopullon sovittimen piikki menee kumitulpan läpi (saatat kuulla/nähdä sen napsahtavan paikoilleen) (**Kuva G**).



- Purista muovikorkkia kevyesti ja nosta se pois injektiopullon sovittimesta (**kuva H**).



Älä koske injektiopullon sovittimen yläosaan, kun olet poistanut muovikorkin, jotta mikrobit eivät siirry siihen sormistasi.

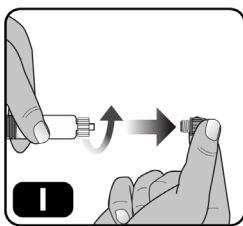
HUOMAUTUS: 5 mg:n injektiopullon sovitin ei välttämättä asetu tasaisesti injektiopulloa vasten, mutta se on täysin toimiva. Kuten aiemmin mainittiin, CEVENFACTA-pakkaus sisältää vain yhden injektiopullon sovittimen: sellaisen, joka sopii pakkaukseen sisältyvälle injektiopullolle.

3) Yhdistä esitäytetty ruisku ja asenna männänvarsi

- Irrota esitäytetystä ruiskusta ruiskun suojakorkki pitämällä kiinni ruiskun rungosta toisella kädellä ja ruuvaamalla toisella kädellä ruiskun suojakorkki irti (käännä vasemmalle) (**Kuva I**).

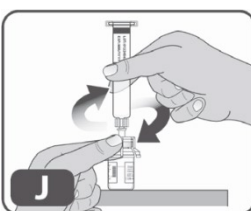
Älä koske ruiskun suojakorkin alla olevaan ruiskun kärkeen välttääksesi mikrobien siirtyminen sormistasi.

Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos ruiskun suojakorkki on irti tai puuttuu.



- Pidä kiinni injektiopullon sovittimen reunoista ja kierrä esitäytettyä ruiskua (käännä oikealle) muutama kierros, kunnes se alkaa kiristää. (**Kuva J**).

Varo kiristämästä liikaa, sillä joudut poistamaan ruiskun myöhemmin.



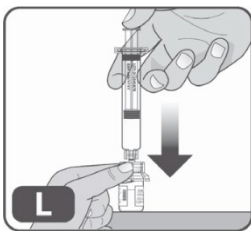
- Kiinnitä männän varsi ruiskuun, pidä leveästä päästä kiinni toisella kädellä ja ruiskun rungosta toisella kädellä.
- Aseta männänvarsi ruiskuun ja kierrä sitten muutama kierros (käännä oikealle) niin, että männänvarsi kiinnittyy ruiskussa olevaan harmaaseen kumitulppaan (**kuva K**).



4) Sekoita lääkevalmiste injektiopullossa

- Paina männänvarsi alas hyvin hitaasti ruiskun pohjalle, jotta kaikki neste siirtyy ruiskusta injektiopulloon. (**Kuva L**).

Älä paina liian nopeasti, koska tämä voi synnyttää liikaa vaahtoa ja ilmaa injektiopulloon.



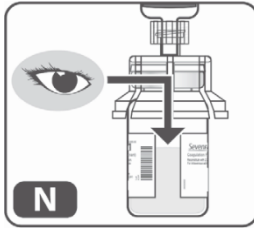
- Pyöritä injektiopulloa varovasti tai pyöritä käsien välissä, kunnes kaikki kuiva-aine on liennut. (**Kuva M**).

Älä ravista injektiopulloa, koska se voi aiheuttaa vaahtoamista.



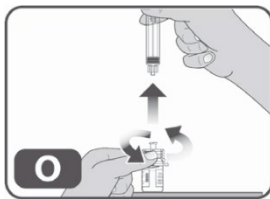
- Tarkista sekoitettu liuos (**Kuva N**). Sen tulee olla väritöntä tai hieman läpinäkymätöntä. Kaikki kuiva-aine tulee liuottaa ilman, että nesteessä kelluu hiukkasia.

Älä käytä lääkettä, jos havaitset näkyviä vieraita hiukkasia tai se on sameaa sekoittamisen jälkeen. Käytä sen sijaan uutta pakkausta.



5) Poista tyhjä ruisku injektiopullon sovittimesta.

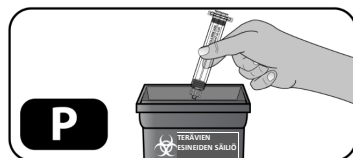
- Vetämättä lääkevalmistetta takaisin ruiskuun, kierrä ruisku irti injektiopullon sovittimesta (käännä vasemmalle), kunnes se irtoaa kokonaan. **(Kuva O).**



- Heitä tyhjä ruisku hyväksytyyn terävien esineiden säiliöön **(Kuva P).**

Älä irrota injektiopullon sovittinta.

Älä kosketa injektiopullon sovittimen luer-lukon yläosaa. Jos kosketat tätä yläosaa, mikrobit voivat siirtyä siihen sormistasi.



6) Sekoita lisäpulloja ja pistä annos

- Jos annoksesi vaatii useamman kuin yhden injektiopullon, toista yllä olevat vaiheet uusilla pakkauksilla, kunnes olet saanut tarvitsemasi annoksen.
- Vedä nestemäinen lääkevalmiste injektiopullosta (injektiopulloista) käyttämällä apteekkisi toimittamaa steriiliä ruiskua, joka on tarpeeksi suuri sinulle määrättyä annosta varten.
- CEVENFACTA on annettava 4 tunnin kuluessa liuottamisesta **(Kuva Q).**

Älä käytä, jos liuottamisesta on kulunut yli 4 tuntia.



- CEVENFACTA voidaan antaa injektiona laskimoon kahdessa minuutissa tai tätä lyhyemmässä ajassa terveydenhuollon toimintayksikön ohjeiden mukaan.

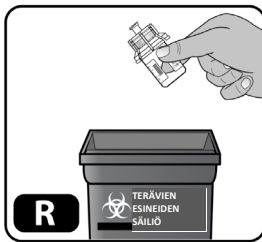
7) Hävitä tyhjät lääkepullot

- Hävitä sekoittamisen ja injektion jälkeen injektiopullo, johon on kiinnitetty injektiopullon sovitin, ruisku ja kaikki muut jättemateriaalit turvallisesti hyväksytyyn terävien esineiden säiliöön (**kuva R**).

Älä heitä niitä tavalliseen kotitalousjätteeseen.

Älä pura injektiopulloa ja injektiopullon sovitinta ennen hävittämistä.

Älä käytä uudelleen mitään pakkauksen osia.



Noudata paikallisia voimassa olevia määräyksiä ja standardeja terävien esineiden säiliön asianmukaisessa hävittämisessä.

Säilytystila

CEVENFACTA toimitetaan pakkauksessa, joka tulee säilyttää alle 30 °C:ssa.

Älä avaa pakkauksen sisältöä ennen kuin olet valmis käyttämään sitä.

Älä pakasta tai säilytä ruiskuissa käyttövalmiiksi saatettua CEVENFACTA-liuosta.

Vältä käyttövalmiiksi saatetun CEVENFACTA-liuoksen altistamista suoralle valolle.

Tärkeää tietoa

CEVENFACTA on tarkoitettu pistettäväksi laskimoon. Älä pistä millään muulla tavalla kuin ihon alle (subkutaanisesti) tai lihakseen.

Jos ongelmia ilmenee, ota yhteyttä lääkäriisi, sairaanhoitajaan tai apteekkiin.