

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

CEVENFACTA 1 mg (45 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn
CEVENFACTA 2 mg (90 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn
CEVENFACTA 5 mg (225 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

CEVENFACTA 1 mg (45 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 1 mg eptacog beta (virkjað) (45 k a.e./hettuglas), sem samsvarar u.þ.b. þéttinni 1 mg/ml (45 k a.e./ml) þegar það er blandað með 1,1 ml af vatni fyrir stungulyf.

CEVENFACTA 2 mg (90 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 2 mg eptacog beta (virkjað) (90 k a.e./hettuglas), sem samsvarar u.þ.b. þéttinni 1 mg/ml (45 k a.e./ml) þegar það er blandað með 2,2 ml af vatni fyrir stungulyf.

CEVENFACTA 5 mg (225 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 5 mg eptacog beta (virkjað) (225 k a.e./hettuglas), sem samsvarar u.þ.b. þéttinni 1 mg/ml (45 k a.e./ml) þegar það er blandað með 5,2 ml af vatni fyrir stungulyf.

Virgni lyfsins (a.e.) er ákvörðuð með storkuprófi. 1 k a.e. jafngildir 1.000 a.e. (alþjóðlegum einingum).

Eptacog beta (virkjað) er raðbrigða storkupáttur VIIa (rFVIIa) með mólmassa u.þ.b. 50.000 dalton, sem er framleiddur úr kanínúmjólk með raðbrigða DNA-tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Hvítt til beinhvítt, frostþurrkað duft.
Leysir: tær og litlaus lausn.

pH-gildi lausnarinnar er u.þ.b. 6. Osmólalstyrkurinn er u.þ.b. 290 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CEVENFACTA er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og unglingum (12 ára og eldri) við blæðingum og til að fyrirbyggja blæðingar hjá sjúklingum sem gangast undir skurðaðgerð eða ífarandi aðgerð, hjá eftirfarandi sjúklingahópum:

- hjá sjúklingum með meðfædda dreyrasýki og mótefni með mikla svörun gegn storkupáttum VIII eða IX (þ.e. ≥ 5 Bethesda einingar (BU));

- hjá sjúklingum með meðfædda dreyrasyki með lágan títra mótefna (low-titre inhibitors) (BU<5) en sem búið er við að hafi mikla ónæmisminnissvörun við gjöf storkupáttar VIII eða storkupáttar IX eða sem búið er við að svari ekki auknum skömmtum af FVIII eða FIX.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af og vera undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð dreyrasyki og/eða blæðingarsjúkdóma.

Skammtar

Skammtur og lengd meðferðar fer eftir staðsetningu og alvarleika blæðingar eða tegund skurðaðgerðar/aðgerðar, hve bráð þörfin er á blæðingarstöðvun, tíðni lyfjagjafar og þekktri svörun sjúklings við hjáleidarlyfjum (bypassing agents) sem innihalda FVIIa við fyrri blæðingar.

Niðurstöður mats á rannsóknarstofu á storknun (próþrombínímtíma (PT)/INR (international normalized ratio), virkjuðum hlutaprombóplastímtíma (aPTT), FVII-storknunarvirkni (storknunarímtíma) (FVII:C)) sýna ekki endilega fylgni við og hafa ekki endilega forspárgildi um blæðingarstöðvandi verkun þessa lyfs.

Skammtur, tíðni og lengd CEVENFACTA meðferðar ætti að byggjast á klínískri svörun sjúklingsins og mati á blæðingarstöðvun.

Hámarksskammtar sem þolast hafa ekki verið ákvarðaðir fyrir þetta lyf og uppsafnaðir dagsskammtar stærri en 1.025 µg/kg hafa ekki verið rannsakaðir.

Meðferð við blæðingu

Hefja skal meðferð með lyfinu um leið og blæðing á sér stað.

Aðlaga skal ráðlagðan upphafsskammt á grundvelli viðmiðanna í töflu 1.

Sé um að ræða vægar til miðlungsmiklar blæðingar skal lengd meðferðar í heimahúsi ekki vera lengri en 24 klst. Áframhaldandi meðferð í heimahúsi kemur aðeins til greina að höfðu samráði við meðferðarstöð fyrir dreyrasyki.

Ef teikn eða einkenni um alvarlega blæðingu koma fram í heimahúsi ættu sjúklingar að leita læknishjálpar tafarlaust. Til að forðast seinkun á meðferð má í millitíðinni gefa upphafsskammt heima.

Náist ekki fullnægjandi blæðingarstöðvandi svörun (t.d. innan 24 klst. frá fyrstu gjöf CEVENFACTA við vægum og miðlungsmiklum blæðingum) skal við allar aðstæður íhuga aðrar meðferðir.

Tafla 1: Skammtar til meðferðar við blæðingum

Tegund blæðingar	Ráðlögð skammtaáætlun	Lengd meðferðar
Væg og meðalmikil Í liðum, grunnlægum vöðvum, mjúkvæfjum og slímhúð.	75 µg/kg endurtekið á 3 klst. fresti þar til blæðingarstöðvun næst. eða 225 µg/kg upphafsskammtur. Náist blæðingarstöðvun ekki innan 9 klst. má gefa 75 µg/kg skammta til viðbótar á 3 klst. fresti eftir þörfum til að ná fram blæðingarstöðvun. Taka skal tillit til eftirfarandi þátta við val á upphafsskammti lyfsins: • Alvarleika og staðsetningar blæðingar og hve knýjandi þörf er á blæðingarstöðvun	Halda áfram meðferð til að styðja við græðslu og koma í veg fyrir endurteknar blæðingar eftir blæðingarstöðvun til að viðhalda blóðstorku. Staðsetning og alvarleiki blæðingar ættu að ákvarða lengd meðferðar.

	- Tíðni lyfjagjafar - Þekktrar svörunar sjúklings við hjáleidarlyfjum sem innihalda FVIIa við fyrri blæðingar	
Veruleg Blæðing sem er lífshættuleg eða stofnar útlím í hættu, í mjaðmar- og lundarvöðva og djúplægum vöðva með tauga- og æðaskaða, í aftanskinubili (retroperitoneum), innankúpu eða í meltingarvegi.	225 µg/kg í upphafi og, ef þörf krefur 6 klst. síðar, 75 µg/kg á 2 klst. fresti þar til blæðingarstöðvun næst. Síðari skammtar: Eftir að blæðingarstöðvun næst skulu ákvarðanir um skammta byggjast á klínisku mati og tegund blæðingar með hliðsjón af viðeigandi varnaðarorðum og varúðarreglum (sjá kafla 4.4).	Halda áfram meðferð til að styðja við græðslu og koma í veg fyrir endurteknar blæðingar. Staðsetning og alvarleiki blæðingar og notkun annarra forstorknunarmeðferða ættu að ákvarða meðferðarlengd.

Takmörkuð reynsla var af verulegum blæðingum í PerSept 1 klínísku rannsókninni.

Ráðstafanir til að koma í veg fyrir blæðingar í skurðaðgerðum eða ífarandi aðgerðum

Upplýsingar um CEVENFACTA skömmtun til að koma í veg fyrir blæðingar í skurðaðgerðum eða ífarandi aðgerðum (meðhöndlun á tímabilinu í kringum aðgerð) er að finna í töflu 2.

Tafla 2: Skammtar til að meðhöndla blæðingu meðan á aðgerð stendur

Tegund aðgerðar	Ráðlögð skammtaáætlun	Lengd meðferðar
Minniháttar Þar með talinn tanndráttur án fylgikvilla, ísetning miðlægs æðaleggs í útlæga bláæð (PICC), ísetning lyfjabrunns (port-a-Cath) o.s.frv.	Upphafsskammtur: 75 µg/kg strax á undan skurðaðgerð eða við upphaf ífarandi aðgerðar; svo Síðari skammtar: 75 µg/kg endurtekið á 2 klst. fresti fyrstu 48 klst. eftir upphafsskammt.	Flestar minniháttar aðgerðir ætti að meðhöndla í 48 klst. til að ná fram blæðingarstöðvun. Læknir getur ákveðið að gefa lyfið sjaldnar en á 2 klst. fresti og/eða í skemmri tíma en 48 klst.
Meiriháttar	Skammtar fyrir aðgerð og meðan á aðgerð stendur: 200 µg/kg strax á undan skurðaðgerð og svo 75 µg/kg á 2 klst. fresti meðan á aðgerð stendur Eftir aðgerð má gefa eftirfarandi skammta: - Fyrstu 48 klst.: 75 µg/kg á 2 klst. fresti - Dagar 3-4: 75 µg/kg á 2 til 4 klst. fresti - Dagar 5-6: 75 µg/kg á 2 til 6 klst. fresti - Dagar 7-10: 75 µg/kg á 2 til 8 klst. fresti - Frá og með degi 11: 75 µg/kg á 2 til 12 klst. fresti Heilbrigðisstarfsfólk getur aðlagð skammta og skammtabil á grundvelli klíníks mats og þekktrar	Lyfið ætti að gefa í a.m.k. 5 daga eftir aðgerð (120 klst.) og eins lengi og nauðsynlegt er til að ná fram blæðingarstöðvun og styðja við sárgræðslu.

	svörunar sjúklinga við hjáleidarlyfjum sem innihalda FVIIa. Eftir aðgerð er einnig mælt með CEVENFACTA (75 µg/kg) áður en dren eða saumar eru fjarlægðir og fyrir sjúkraþjálfun.	
--	---	--

Náin eftirfylgni er mikilvæg til að greina snemma hugsanlega blæðingu eftir aðgerð sem gætu kallað á aðlögun skammtabils.

Sérstakir sjúklingahópar

Skammtaáætlun hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hefur ekki enn verið staðfest (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á verkun CEVENFACTA hjá börnum <12 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8 og 5.1 en ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammta.

Í samræmi við ráðleggingar Lyfjastofnunar Evrópu á notkun CEVENFACTA ekki við til meðferðar við meðfæddri dreyrasýki hjá börnum frá fæðingu til yngri en 6 mánaða.

Lyfjagjöf

Leiðbeiningar um blöndun lyfsins fyrir gjöf er að finna í kafla 6.6.

Gefið lausnina sem staka inndælingu (bolus) í bláæð á 2 mínútum eða minna.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir kanínunum eða kanínupróteinum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Segamyndun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi lyfsins hjá sjúklingum með sögu um segarek í slagæðum eða bláæðum, vegna þess að slíkir sjúklingar voru útilokaðir úr klínískum rannsóknum á CEVENFACTA. Greint hefur verið frá slíkum viðbrögðum í klínískum rannsóknum og eftirliti eftir markaðssetningu með eptacog alfa og aPCC/PCC (virkjaðri eða óvirkjaðri própombínflétu).

Eftirfarandi sjúklingar geta verið í aukinni hættu á segareki við notkun þessa lyfs:

- Saga um meðfædda eða áunna dreyrasýki og samhliða meðferð með aPCC/PCC eða öðrum blæðingarlyfjum (sjá kafla 4.5);
- Saga um æðakölkun, kransæðasjúkdóm, heilaæðasjúkdóm, þrýstingsáverka, blóðsýkingu eða segarek.

Fylgjast skal með sjúklingum sem fá lyfið með tilliti til teikna og einkenna um virkjun storknunarkerfis eða segamyndun. Þegar fyrir liggur staðfesting rannsóknarstofu á innanæðastorknun eða klínískri segamyndun skal minnka skammt lyfsins eða hætta meðferð, allt eftir ástandi sjúklings.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðafnæmi, geta komið fram við notkun þessa lyfs. Einkennin geta verið ofsakláði, kláði, útbrot, öndunarerfiðleikar, bólga í kringum munn og háls, þyngsli fyrir brjósti,

önghljóð, sundl eða yfirlið og lágur blóðþrýstingur. Komi fram ofnæmisviðbrögð ættu sjúklingar að hætta meðferð og leita tafarlaust til læknis.

Sjúklingar með þekkt IgE-miðlað ofnæmi fyrir kasíni geta verið í meiri hættu á ofnæmisviðbrögðum. Komi fram teikn eða einkenni ofnæmis skal hætta meðferð. Síðari meðferð með þessu lyfi ætti að byggjast á ítarlegu mati á áhættu og ávinningi.

Hlutleysandi mótefni

Hlutleysandi mótefni geta komið fram við notkun þessa lyfs. Ef meðferð með lyfinu leiðir ekki til fullnægjandi blæðingarstöðvunar ætti grunur að beinast að myndun hlutleysandi mótefna sem hugsanlegri orsök og framkvæma skal próf eins og er klínískt viðeigandi.

Hlutleysandi mótefni gegn öðrum lyfjum sem innihalda storkuþátt VIIa hafa komið fram hjá sjúklingum með meðfæddan skort á storkuþætti VII, sem er ósamþykkt ábending fyrir eptacog beta (virkjuðu).

Aldraðir

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun þessa lyfs hjá öldruðum sjúklingum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun þessa lyfs hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri inndælingu, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Klínísk reynsla af notkun annarra lyfja sem innihalda FVIIa gefur til kynna aukna hættu á segamyndun þegar þau eru notuð samhliða virkjuðu próþrombínfléttuþykknri (prothrombin complex concentrates) (sjá kafla 4.4).

Á grundvelli forklínískrar rannsóknar með eptacog alfa er ekki heldur ráðlagt að nota rFVIIa samhliða rFXIII. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um milliverkanir milli rFVIIa og rFXIII.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun eptacog beta (virkjaðs) á meðgöngu.

Til öryggis ætti að forðast notkun lyfsins á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort eptacog beta (virkjað) skilst út í brjóstamjólk. Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif eptacog beta (virkjaðs) á mjólkurframleiðslu eða hvort það sé til staðar í brjóstamjólki. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með CEVENFACTA.

Frjósemi

Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi karla. Engar upplýsingar um frjósemi hjá mönnum liggja fyrir. Því eru áhrif eptacog beta (virkjaðs) á frjósemi karla og kvenna ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Virka efnið eptacog beta (virkjað) kann að hafa væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl getur komið fram eftir gjöf virka efnisins eptacog beta (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Alls fengu 103 sjúklingar a.m.k. einn skammt af eptacog beta (virkjuðu). Heildaröryggisþýðið sem notað var í samþættu greininguna (sjá töflu 3) samanstóð af 75 sjúklingum í fjórum klínískum rannsóknum sem fengu 3.418 inndælingar í samtals 1.117 meðferðarlotum. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru óþægindi á innrennslisstað (1,3%), margúll á innrennslisstað (1,3%), margúll eftir aðgerð (1,3%), innrennslislistengd viðbrögð (1,3%), hækkaður líkamshiti (1,3%), sundl (1,3%) og höfuðverkur (1,3%). Tuttugu og átta (28) aðrir sjúklingar fengu stakan skammt (bolus) í bláæð af eptacog beta (virkjuðu) í fimmtu klínísku rannsókninni (rannsókn LFB-FVIIA-009-19): samantekt á öryggisgögnum úr rannsókn LFB-FVIIA-009-19 er að finna hér á eftir.

Börn

Af 75 sjúklingum sem hafðir voru með í samþættu öryggisgreiningunni voru 34 unglingar og börn: 13 (17%) voru <6 ára, 15 (20%) voru frá 6 til yngri en 12 ára og 6 (8%) voru <18 ára.

Gert er ráð fyrir að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum séu eins og hjá fullorðnum.

Tafla yfir aukaverkanir

Í þessum kafla hafa eftirfarandi tíðniflokkar verið notaðir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Í töflu 3 eru aukaverkanir taldar upp.

Tafla 3: Aukaverkanir úr sameinuðum klínískum rannsóknum

Líffæraflokkur	Aukaverkanir (kjörheiti)	Tíðni
Taugakerfi	Sundl	Algengar
	Höfuðverkur	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Óþægindi á stungustað	Algengar
	Margúll á stungustað	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkaður líkamshiti	Algengar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerða	Margúll eftir aðgerð	Algengar
	Inndælingartengd viðbrögð	Algengar

Í rannsókn LFB-FVIIA-009-19 var aðeins eitt vægt höfuðverkjarkast (í hópnum sem fékk 75 µg/kg) metið sem tengt eptacog beta (virkjuðu) og hafði það gengið til baka í lok rannsóknarinnar. Engar alvarlegar aukaverkanir komu fram.

Í heild breyttu öryggisupplýsingar úr rannsókn 009-19 ekki ofangreindu aukaverkanamynstri CEVENFACTA.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmingargeta

Í sameinuðum öryggisupplýsingum fyrir PerSept klínísku lykilrannsóknirnar þrjár voru 5 af 60 sjúklingum með jákvæða skimunargreiningu fyrir mótefnum gegn CEVENFACTA í upphafi (á undan útsetningu fyrir lyfinu) og í eftirfylgnikomum. Tveir sjúklingar höfðu skammvinn mótefni gegn CEVENFACTA auk viðbótarstaðfestingarprófs á mótefnum gegn CEVENFACTA; þau voru staðfest sem óhlutleysandi mótefni.

Enginn sjúklingur myndaði mótefni gegn kanínúmjólkurpróteini meðan á meðferð með lyfinu stóð. Eins og á við um öll prótein sem notuð eru til lækninga er samt sem áður möguleiki á ónæmismyndun.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin reynsla er af ofskömmtnun í klínískum rannsóknum.

Ekki ætti að auka skammta viljandi umfram ráðlagða skammta, vegna skorts á upplýsingum um viðbótaráhættu sem getur skapast.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Storkupættir, ATC-flokkur: B02BD08

Verkunarháttur

Við eðlilegar aðstæður er FVIIa sá þáttur sem setur af stað storknun eftir milliverkun hans við vefjapáttinn (TF) á yfirborði frumna. Þegar fléttan (complex) hefur myndast virkjar hún aðallega storkupátt X til storkupáttar Xa og einnig storkupátt IX til storkupáttar IXa. Virkjun storkupáttar X til storkupáttar Xa setur af stað sameiginlegt ferli (common pathway) storknunarferlisins þar sem próþrombín er virkjað í þrombín og breytir síðan fibrínógeni í fibrín til að mynda blóðstorkutappa. Þetta efnahvarf magnast margfalt í nærveru storkupáttar VIII og storkupáttar IX.

Hjá sjúklingum með dreyrásýki A eða B eru sameindir storkupáttar VIII og storkupáttar IX ekki til staðar eða virka ekki, sem kemur í veg fyrir storkumögnun. Þetta leiðir til veiklandi blæðinga sem geta stundum verið lífshættulegar.

Hjá þessum sjúklingum virkjar FVIIa storknun gegnum náttúrulega „vefjapátta-háða“ ferlið. Hins vegar eru þeir meðferðarskammtar sem þarf til að ná fram blæðingarstöðvun með FVIIa mun hærri en venjuleg þéttni FVII(a) í blóðrás. Þessir skammtar af FVIIa yfir náttúrulegum gildum framkalla tvö storkuferli til viðbótar.

Annað storkuferli, sem er „vefjapátta-óháð“, leiðir með hætti sem svipar til verkunarháttarins sem er „vefjapátta-háður“ til myndunar FXa á yfirborði virkjaðra blóðflagna, án þess að vefjapáttur þurfi að festa FVIIa við yfirborð frumunnar og breyta uppbyggingu hennar. Auk þess dregur notkun hárra skammta FVIIa úr náttúrulegri og stöðugri hömlun FVIIa af völdum FVIIa símógensins.

Í þriðja ferli keppir FVIIa við virkjað prótein C (aPC) með því að bindast viðtaka þelpróteins C (EPCR). FVIIa dregur þannig úr virkninni gegn storkun með því að takmarka klofnun á storkupætti Va, sem er hjálparþáttur FXa, fyrir tilstilli aPC.

Samverkun þessara þriggja ferla gerir FVIIa kleift að sneiða hjá þörfinni á því að FVIIIa eða FIXa endurheimti blæðingarstöðvun þegar þeir eru ekki til staðar eða jafnvel þegar mótefni eru til staðar.

Lyfhrif

Mæling storku á rannsóknarstofu hefur ekki endilega fylgni við og hefur ekki endilega forspárgildi um blæðingarstöðvandi verkun lyfsins.

Í klínískri fasa 1b rannsókn var sýnt fram á að lyfið hafði í för með sér skammta- og þéttniháð lyfhrif á storkukerfið, þ.m.t. styttingu á aPTT og PT og aukningu á þrombínmyndun í prófi með blóðflögum (TGT) og á hámarksþétni blóðstorkutappa (próf á blæðingarstöðvun (thromboelastometry) á grundvelli fibríns).

Verkun og öryggi

Verkun lyfsins var metin í þremur fasa 3 klínískum rannsóknum hjá samtals 60 karlkyns sjúklingum með meðfædda dreyrasýki A eða B með mótefnum. Öryggi lyfsins var metið í þessum þremur klínískum rannsóknum og einnig í fasa 1b rannsókninni (15 sjúklingar) og í klínískri rannsókn sem gerð var til viðbótar með mati á lyfjahvörfum sem aðalmarkmið (28 sjúklingar), hjá alls 103 karlkyns sjúklingum með meðfædda dreyrasýki A eða B og með mótefni.

Verkun til meðferðar blæðinga hjá fullorðnum og unglingum:

PerSept 1 var fasa 3, fjölsetra, opin, slembuð víxlrannsókn á tveimur upphafsskammtaáætlunum. Almenn markmið þessarar rannsóknar voru að meta öryggi og verkun tveggja skammtaáætlana fyrir lyfið út frá öllum alvarleikastigum blæðinga (vægar, miðlungsmiklar og verulegar) og meta lyfjahvörf þess. Í samræmi við rannsóknaráætlunina átti rannsóknin að taka til sjúklinga ≥ 12 ára (til og með 75 ára) með meðfædda dreyrasýki A eða B og með mótefni gegn FVIII eða FIX (með BU-viðmið jákvæðs mótefnisprófs stillt á 5).

Sjúklingum sem uppfylltu öll þátttökuskilyrði var slembiraðað til að hefja rannsóknina á annað hvort 75 $\mu\text{g/kg}$ eða 225 $\mu\text{g/kg}$ meðferðarskammti af lyfinu.

Tuttugu og sjö sjúklingar á fullorðins- og unglingsaldri (≥ 12 ára til yngri en 65 ára) tóku þátt og voru metnir til meðferðar á 468 tilvikum blæðingar og var miðgildi fjölda blæðinga á hvern sjúkling 12.

Niðurstöður greiningar á hlutfalli blæðinga sem tókst að meðhöndla með „góðri“ eða „frábærri“ svörun (út frá fjögurra stiga matskvarða), óháð alvarleika, 12 klst. eftir upphaflega gjöf lyfsins (aðalendapunktur verkunar), þar sem svör sem vantaði voru túlkuð sem meðferðarrestur, er að finna í töflu 4.

Tafla 4: Hlutfall blæðinga með „góðri“ eða „frábærri“ svörun, óháð alvarleika, 12 klst. eftir upphaflega gjöf CEVENFACTA (meðhöndlað þýði) – svör sem vantaði túlkuð sem meðferðarrestur – PerSept 1 rannsókn

	Upphafsskammtaáætlun þegar blæðing á sér stað		Í heild (N=27)
	75 $\mu\text{g/kg}$ (N=25)	225 $\mu\text{g/kg}$ (N=25)	
Fjöldi blæðinga	252	216	468
Fjöldi árangursríkra meðferða	204 (81,0%)	195 (90,3%)	399 (85,3%)
Fjöldi meðferðarresta	48 (19,0%)	21 (9,7%)	69 (14,7%)
Árangurshlutfall [95% CI]	0,810 [0,709, 0,910]	0,903 [0,829, 0,977]	0,853 [0,770, 0,935]
p-gildi ¹	<0,001	<0,001	<0,001

Skammstöfun: CI = öryggisbil.

Athugasemdir: Tafla stigskipt eftir raunverulegri skammtaáætlun þegar blæðing á sér stað. Sjúklingar sem luku A-fasa án þess að áhyggjur af öryggi kæmu upp hófu meðferð í B-fasa á sömu CEVENFACTA meðferðaráætlun og þeim var slembiraðað í A-fasa (annaðhvort 75 $\mu\text{g/kg}$ eða 225 $\mu\text{g/kg}$). Eftir það var sjúklingurinn færður í hina meðferðaráætlunina á 12 vikna fresti þar til rannsókninni lauk.

¹ p-gildið H_0 : $p \leq 0,55$ úr einhliða, normaldreifingu (one-sided normal approximation test) þar sem p er hið sanna hlutfall blæðinga sem höfðu verið meðhöndlaðar á árangursríkan hátt eftir 12 klst., með leiðréttingu fyrir fylgni milli blæðinga hjá viðkomandi sjúklingi. Prófið var framkvæmt á 0,0125 stiginu (leiðrétt úr 0,025 í 0,0125 til að taka tillit til margfeldis prófa (multiplicity of testing)).

PerSept : Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials (Áætlun til mats á verkun raðbrigða þáttar sjö með framskygnum klínískum rannsóknum)

Því til viðbótar var eftir 24 klst. greint frá að meirihluti blæðinga væru metnar „góðar“ eða „frábærar“; svörunin var 96,7% [93,3%, 100%] og 99,5% [98,6%, 100%] fyrir 75 $\mu\text{g/kg}$ og 225 $\mu\text{g/kg}$

skammtaáætlanirnar, í sömu röð. Miðgildi tímans fram að því að ná matinu „góð“ eða „frábær“ að mati sjúklings á blæðingu var 5,98 klst. fyrir 75 µg/kg skammtaáætlunina og 3 klst. fyrir 225 µg/kg skammtaáætlunina.

Að því er varðar magn lyfjanotkunar þurfti 1 og 2 inndælingar að miðgildi til að meðhöndla blæðingartilvik með 225 og 75 µg/kg skammtaáætlunum, í sömu röð.

PerSept 2 var fasa 3, fjölþjóðleg, fjölsetra, opin, slembuð víxlrannsókn á tveimur upphafsskammtaáætlunum. Almenn markmið þessarar rannsóknar voru að meta öryggi og verkun tveggja skammtaáætlana fyrir lyfið út frá öllum alvarleikastigum blæðinga (vægar, miðlungsmiklar og verulegar) og að meta lyfjahvörf þess. Rannsóknin tók til sjúklunga á aldrinum ≥ 12 ára með meðfædda dreyrasyki A eða B og með mótefni gegn FVIII eða FIX (með BU-viðmið jákvæðs mótefnisprófs stillt á 5).

Sjúklingum sem uppfylltu öll þáttökuskilyrði var slembiraðað til að hefja rannsóknina á annað hvort 75 µg/kg eða 225 µg/kg af lyfinu.

Tuttugu og fimm börn ($\geq 11,3$ ára til yngri en 12 ára) tóku þátt og voru metin til meðferðar á 549 tilvikum blæðingar og var miðgildi fjölda blæðinga á hvern sjúkling 17.

Niðurstöður greiningar á hlutfalli blæðinga sem meðhöndlaðar voru á árangursríkan hátt með „góðri“ eða „frábærri“ svörun (á fjögurra stiga matskvarða), óháð alvarleika, 12 klst. eftir upphaflega gjöf lyfsins (aðalendapunktur verkunar), þar sem svör sem vantaði voru túlkuð sem meðferðarrestur, er að finna í töflu 5.

Tafla 5: Hlutfall blæðinga með „góðri“ eða „frábærri“ svörun, óháð alvarleika, 12 klst. eftir upphaflega gjöf CEVENFACTA (meðhöndlað þýði) – PerSept 2 rannsókn

	Upphafsskammtaáætlun þegar blæðing á sér stað		Í heild (N=25)
	75 µg/kg (N=23)	225 µg/kg (N=24)	
Fjöldi blæðinga	239	310	549
Fjöldi árangursríkra meðferða	158 (66,1%)	190 (61,3%)	348 (63,4%)
Fjöldi meðferðarresta	81 (33,9%)	120 (38,7%)	201 (36,6%)
Árangurshlutfall [95% CI]	0,661 [0,530, 0,792]	0,613 [0,487, 0,739]	0,634 [0,517, 0,751]
p-gildi ¹	0,048	0,164	0,080

Skammstöfun: CI = öryggisbil.

Athugasemdir: Tafla stigskipt eftir raunverulegri skammtaáætlun þegar blæðing á sér stað. Sjúklingar sem luku A-fasa án þess að áhyggjur af öryggi kæmu upp hófu meðferð í B-fasa á sömu meðferðaráætlun og þeim var slembiraðað í A-fasa (annaðhvort 75 µg/kg eða 225 µg/kg). Eftir það var sjúklingurinn færður í hina meðferðaráætlunina á 12 vikna fresti þar til rannsókninni lauk.

¹ p-gildið H_0 : $p \leq 0,55$ úr einhliða, normaldreifingu (one-sided normal approximation test) þar sem p er hið sanna hlutfall vægra/miðlungsmikilla/verulegra blæðinga sem höfðu verið meðhöndluð á árangursríkan hátt eftir 12 klst., með leiðréttingu fyrir fylgni milli blæðingar hjá viðkomandi sjúklingi. Prófið var framkvæmt á 0,0125 stiginu (leiðrétt úr 0,025 í 0,0125 til að taka tillit til margfeldis prófa (multiplicity of testing)).

PerSept : *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Áætlun til mats á verkun raðbrigða þáttar sjö með framskyggnum klínískum rannsóknum)

Niðurstöður um verkun teljast ekki ótvíræðar fyrir PerSept 2: aðalendapunkti verkunar var ekki náð (þ.e. ekki var farið yfir hlutlægt árangursviðmið (Objective Performance Criterion, OPC). Sjá kafla 4.2.

Verkun við að koma í veg fyrir blæðingar í skurðaðgerðum og ífarandi aðgerðum:

PerSept 3 var fasa 3, fjölsetra, opin, einarma rannsókn sem mat öryggi og verkun lyfsins hjá sjúklingum frá ≥ 6 mánaða til ≤ 75 ára aldurs sem voru með dreyrasyki A eða B með mótefnum gegn FVIII eða FIX (með BU-viðmið jákvæðs mótefnaprófs stillt á 5) og sem áttu að fara í valbundna

skurðaðgerð eða aðra ífarandi aðgerð. Tólf sjúklingar voru skráðir í rannsóknina (6 í hópi minniháttar skurðaðgerða og 6 í hópi meiriháttar skurðaðgerða).

Fyrir meiriháttar skurðaðgerð/ífarandi aðgerð var meðferð gefin með stökum (bolus) upphafsskammti sem var 200 µg/kg með inndælingu í bláæð á ≤2 mínútum strax áður en byrjað er að skera eða ífarandi aðgerðar hefist. Fyrir minniháttar skurðaðgerð/ífarandi aðgerð var lyfið gefið með stökum (bolus) upphafsskammti sem var 75 µg/kg með inndælingu í bláæð á ≤2 mínútum rétt fyrir skurðaðgerð eða upphaf ífarandi aðgerðar. Hvað varðaði bæði minniháttar og meiriháttar aðgerðir var lyfjagjöf ekki endurtekin oftari en á 2ja klst. fresti í skammtinum 75 µg/kg meðan á skurðaðgerðinni/ífarandi aðgerðinni stóð og eftir hana. Miðgildi útsetningartíma var 18 dagar (meiriháttar aðgerðir) og 2,2 dagar (minniháttar aðgerðir).

Aðalendapunktur verkunar var hundraðshlutfall skurðaðgerða eða annarra ífarandi aðgerða með „góða“ eða „frábæra“ svörun við meðferð 48 (±4) klst. eftir síðustu gjöf lyfsins að mati rannsóknaraðilans. Þetta mat byggðist á heildarmati á sjúklingi á hverjum tímapunkti, að teknu tilliti til mats skurðlæknis á blæðingarstöðvun meðan á aðgerð stóð, fjölda (inngrípa vegna) tilvika blæðinga, vætlandi vökva, blóðgjafar og magns lyfs sem notað var. Aðalgreiningin takmarkaðist við mat þar sem ekkert vantaði.

Sex fullorðnir (allt að 56 ára) og 6 börn (1 unglingur (14 ára) og 5 yngri börn (2 til 9 ára)) fengu lyfið vegna samtals 12 ífarandi aðgerða, þar af 6 meiriháttar og 6 minniháttar. Fjórir sjúklingar sem höfðu áður tekið þátt í PerSept 1 (2 sjúklingar) og PerSept 2 (2 sjúklingar) tóku þátt í PerSept 3.

Af þeim 12 skurðaðgerðum sem framkvæmdar voru greindi rannsakandinn frá 9 (81,8%) aðgerðum þar sem meðhöndlað hafði verið með árangursríkum hætti („góð“ eða „frábær“ svörun) 48 klst. eftir síðustu gjöf lyfsins, 2 (18,2%) töldust meðferðarrestur („léleg“ svörun) og 1 mat vantaði vegna þess að rannsókninni var hætt (samþykki afturkallað) fyrir matið eftir 48 klst.

Meðferðarrestirnir 2 („léleg“ svörun) voru í hópnum sem fór í meiriháttar skurðaðgerð. Svörun eins þeirra var talin „léleg“ vegna þess að rannsókninni var hætt eftir að aukaverkun kom fram í meðferðinni sem leiddi til dauða (margúll eftir aðgerð innan 2 daga frá síðasta skammti þessa lyfs ásamt björgunarmedferð gegn blæðingum innan 52 klst. eftir síðasta skammt lyfsins): Þetta var sjúklingur sem fékk margúll eftir aðgerð 1 degi eftir lyfjagjöfina og svo, 3 dögum eftir lyfjagjöf, alvarlegar blæðingar í meltingarvegi og alvarlegt blóðleysi eftir blóðmissi (blood loss anaemia), sem leiddi til dauða sama dag. Upphaflega var greint frá því að tengsl blæðingarinnar í meltingarvegi og blóðleysisins eftir blóðmissi væru ólíkleg en var síðar uppfært af rannsakanda í að vera líklega tengt lyfinu. Í kjölfar endurmats óháðrar eftirlitsnefndar (Data Monitoring Committee (DMC)) og bakhjarlsins var niðurstaða mats á orsakatengslum að lokum „ótengt“. Hinn meðferðarresturinn krafðist björgunarmedferðar á 7. degi eftir aðgerð og eftir það var ákvarðað að um meðferðarrest væri að ræða.

Blæðingarstöðvun meðan á aðgerð stóð var metin „frábær“ eða „góð“ í öllum 12 minniháttar og meiriháttar skurðaðgerðunum. Meðaltal áætlaðs raunverulegs blóðtaps í aðgerð var lægra samanborið við meðaltal hámarksblóðtaps sem spáð var fyrir (hjá sjúklingi án blæðingarröskunar að gangast undir sömu aðgerð) bæði hvað varðaði minniháttar skurðaðgerðir (2,3 ml raunverulega í aðgerð og 4,2 ml spáð hámark) og meiriháttar skurðaðgerðir (270,0 ml og 350,0 ml, í sömu röð).

5.2 Lyfjahvörf

Mat á lyfjahvörfum var framkvæmt í klínískri rannsókn LFB-FVIA-009-19 hjá 28 sjúklingum með dreyrasýki A, með eða án mótefna gegn FVIII (meðalaldur 37,2 (miðgildi 15,1 (aldursbil 19-70 ára))) sem fengu einn skammt af eptacog beta (virkjuðu) (annaðhvort 75 µg/kg eða 225 µg/kg).

Lyfið sýndi lyfjahvörf sem eru sambærileg við önnur rhFVIIa lyf með aukningu á plasmabéttni stuttu eftir inndælingu og þar á eftir tveggja fasa ferli (biexponential decay) frá hámarksbéttni aftur í upphafsgildi u.þ.b. 8-12 klst. eftir gjöf.

Gögnin voru greind með greiningu sem byggir ekki á hólum (noncompartmental analysis (NCA)). Niðurstöður lyfjahvarfagreiningar eftir stakan skammt (bolus) í bláæð af annaðhvort 75 µg/kg eða 225 µg/kg af lyfinu hjá 28 fullorðnum sjúklingum eru sýndar í töflu 6.

Tafla 6: Lyfjahvörf CEVENFACTA (margfeldismeðaltal [CV%]) hjá fullorðnum

Breyta (margfeldismeðaltal (CV%))	C _{max} (ng/ml)	Úthreinsun (l/klst.)	V _d (l)	AUC _{0-inf} (ng*klst./ml)	t _{1/2} (klst.)
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}= hámarksþéttni í plasma; AUC_{0-inf} = flatarmál undir ferli frá tíma 0 til óendanleika; t_{1/2}= lokahelmingunartími; V_d= dreifingarrúmmál

Greining sem byggði ekki á hólum sýndi nokkurn veginn hlutfall við skammtastærð (dose proportionality) milli 75 µg/kg og 225 µg/kg af eptacog beta (virkjuðu) þar sem margfeldismeðaltal AUC_{0-inf} og C_{max} jókst 3,5- og 3,4-falt, í sömu röð, við 3,0-falda skammtaaukningu.

Bent er á að meiri útsetning (AUC og C_{max}) kom fram eftir því sem líkamsþyngd var meiri (sem á einkum við um þátttakendur með offitu) fyrir hvorn skammtinn í boði (75 µg/kg og 225 µg/kg). Viðurkennt er að gögn í þessum undirhópi eru takmörkuð sem stendur, en hugsanlegar skammtaráðleggingar verða uppfærðar þegar nægjanleg gögn liggja fyrir.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá öldruðum. 3 aldraðir sjúklingar úr lyfjahvarfarannsókninni LFB-FVIIA-009-19 tóku þátt í klínísku rannsóknunum, þar af 1 sem var 70 ára í hópnum sem fékk 75 µg/kg stakan skammt í bláæð og 2 (sá eldri 67 ára) í hópnum sem fékk 225 µg/kg stakan skammt í æð.

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á þessu lyfi til að meta massajafnvægi. Hins vegar er gert ráð fyrir að umbrot eigi sér stað með prótínleysingu í lifur og útskilnaður eigi sér stað um þvag og saur (amínósýrur), samkvæmt birtum rannsóknum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Allar niðurstöður forklínískrar öryggisáætlunar tengdust lyfjafræðilegum áhrifum rFVIIa.

6 LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn

Argínínhýdróklóríð
Ísóleucín
Þrínatríumsítrattvíhýdrat
Glýsín
Lýsínhýdróklóríð
Pólýsorbit 80
Saltsýra (til að stilla pH)

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Eftir blöndun verður að geyma lyfið í hettuglasinu og gefa það innan 4 klst. Ónotaðri lausn skal farga 4 klst. eftir blöndun.

Nánari leiðbeiningar um blöndun er að finna í kafla 6.6.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Um geymsluskilyrði tilbúinnar lausnar, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald og sérstakur búnaður til lyfjagjafar

Hver pakking inniheldur:

CEVENFACTA 1 mg (45 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn

- 1 hettuglas úr gleri með stungulyfsstofni (1 mg) fyrir stungulyf, lausn,
- 1 sæft millistykki fyrir hettuglas til blöndunar með 5 µm síu,
- 1 áfyllta sprautu með vatni fyrir stungulyf (1,1 ml),
- 1 stimpilstöng og endastoppa.

CEVENFACTA 2 mg (90 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn

- 1 hettuglas úr gleri með stungulyfsstofni (2 mg) fyrir stungulyf, lausn,
- 1 sæft millistykki fyrir hettuglas til blöndunar með 5 µm síu,
- 1 áfyllta sprautu með vatni fyrir stungulyf (2,2 ml),
- 1 stimpilstöng og endastoppa.

CEVENFACTA 5 mg (225 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn

- 1 hettuglas úr gleri með stungulyfsstofni (5 mg) fyrir stungulyf, lausn,
- 1 sæft millistykki fyrir hettuglas til blöndunar með 5 µm síu,
- 1 áfyllta sprautu með vatni fyrir stungulyf (5,2 ml),
- 1 stimpilstöng og endastoppa.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

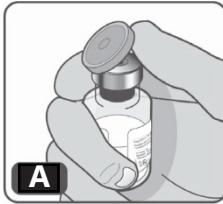
Eftir blöndun með meðfylgjandi setti virðist lausnin vera tær til örlítið gruggugur, litlaus vökvi án aðskotaagna.

Skoða þarf blönduðu lausnina með tilliti til agna áður en lyfið er gefið. Ekki skal nota lausnir sem eru skýjaðar eða með útfellingum.

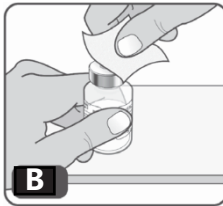
Leiðbeiningar um blöndun

Ávallt skal viðhafa smitgát og nota flatan vinnuflöt meðan á blöndun stendur.

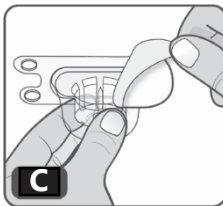
1. CEVENFACTA hettuglasið með stofni og áfyllta sprautan með leysi skulu vera við stofuhita (milli 15 °C og 25 °C) við blöndun.
2. Fjarlægjið plasthettuna af hettuglasinu (**mynd A**). Ef hettan týnist eða vantar skal ekki nota hettuglasið.



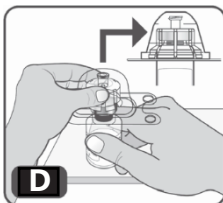
3. Þurrkið gúmmítappann á hettuglasinu með sprittþurrku. Leyfið sprittinu að þorna. Eftir hreinsun með þurrkunni **má ekki snerta gúmmítappann með fingrunum né láta hann snerta neitt annað fyrr en millistykkið fyrir hettuglasið hefur verið fest á, vegna þess að annars geta sýklar flust á milli (mynd B).**



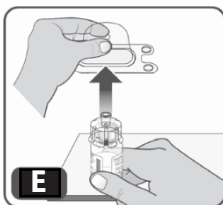
4. Opnið umbúðir millistykkisins fyrir hettuglasið með því að fletta pappírshlífinni af, án þess að snerta neitt inni í þeim. Ekki taka millistykkið úr pakkingunni. Gaddurinn á millistykkinu á að standast á við við miðjuna á gráa gúmmítappanum (**mynd C**).



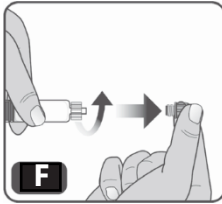
5. Snúið umbúðunum við. Þrýstið þétt niður til að stinga gaddinum á millistykkinu fyllilega í gegnum gúmmítappann á hettuglasinu (**mynd D**).



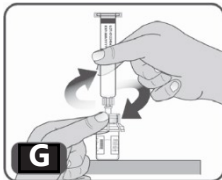
6. Kreistið plasthlífina létt og lyftið henni upp til að fjarlægja hana af millistykkinu fyrir hettuglasið. **Ekki snerta óvarinn gaddann á millistykki hettuglassins (mynd E).**



7. Fjarlægið sprautulokið af áfylltu sprautunni með því að halda um sprautubolinn með annarri hendi og nota hina höndina til að skrúfa lokið af sprautunni (skrúfað rangsælis). **Snertið ekki sprautuoddinn. Ekki nota áfylltu sprautuna ef sprautulokið er týnt eða það vantar (mynd F).**



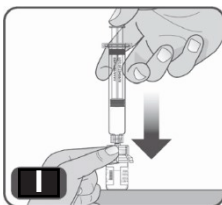
8. Haldið við brúnar millistykkisins fyrir hettuglasið og skrúfið áfylltu sprautuna (skrúfað réttsælis) nokkra snúninga þar til hún byrjar að festast. **Gætið þess að herða ekki um of þar sem fjarlægja þarf sprautuna síðar (mynd G).**



9. Haldið um stimpilstöngina við breiðari, efri endann með annarri hendi og um bol sprautunnar með hinnari hendinni. Setjið stimpilstöngina inn í sprautuna og skrúfið svo nokkra snúninga (skrúfað réttsælis) þannig að stimpilstöngin festist við gráa gúmmítappann í sprautunni (**mynd H**).



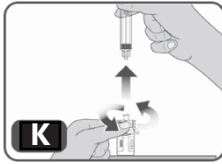
10. Ýtið stimpilstönginni mjög hægt niður að botni sprautunnar til að þrýsta öllum vökvanum úr sprautunni í hettuglasið. **Ekki ýta of hratt vegna þess að það getur valdið umframfroðu og lofti í hettuglasinu (mynd I).**



11. Hringsnúið hettuglasinu varlega eða rúllið því á milli handa þar til allur stofninn er uppleystur. **Ekki hrista hettuglasið þar sem það myndar froðu og loft (mynd J).**



12. Án þess að draga neitt lyf aftur upp í sprautuna, skrúfið sprautuna af millistykkinu (skrúfað rangsælis) þar til hún losnar alveg. Ekki taka millistykkið af hettuglasinu (**mynd K**).



13. Dragið fljótandi lyfið úr hettuglasinu/-glösunum með sprautu sem viðkomandi apótek útvegar og er nógu stór til að geyma ávísaðan skammt.

Þurfi skammturinn meira en eitt hettuglas skal endurtaka skrefin hér að ofan með fleiri settum þar til nauðsynlegum skammti er náð.

Leiðbeiningar um lyfjagjöf

Lyfið verður að gefa innan 4 klst. frá blöndun.

Lyfið má gefa á 2 mínútum eða minna sem innrennsli í bláæð.

Leiðbeiningar um förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu
<http://www.ema.europa.eu>. <http://www.ema.europa.eu/>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU <SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS><MARKAÐSLEYFIS SEM GEFID HEFUR VERID ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK>**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja (1 mg)

1. HEITI LYFS

CEVENFACTA 1 mg (45 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn
eptacog beta (virkjað)

2. VIRK(T) EFNI

eptacog beta (virkjað) 1 mg/hettuglas (45 k a.e./hettuglas), 1 mg/ml eftir blöndun

3. HJÁLPAREFNI

Stungulyfsstofn: Argínínhýdróklóríð, ísóleucín, þrínatríumsítrattvíhýdrat, glýsín, lýsín hýdróklóríð, pólýsorbit 80, saltsýra
Leysir: vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn
Hver pakkning inniheldur:
1 hettuglas með stungulyfsstofni,
1 sprautu með sæfðum leysi,
1 stimpilstöng,
1 millistykki fyrir hettuglas.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til stakrar lyfjagjafar.
Gefið innan 4 klst. frá blöndun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1664/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CEVENFACTA 1 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas með stungulyfsstofni (1 mg)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CEVENFACTA 1 mg (45 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn
eptacog beta (virkjað)
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 mg

6. ANNAD

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áfyllt sprauta með leysi (1,1 ml)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir CEVENFACTA 1 mg
vatn fyrir stungulyf
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1,1 ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja (2 mg)

1. HEITI LYFS

CEVENFACTA 2 mg (90 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn
eptacog beta (virkjað)

2. VIRK(T) EFNI

eptacog beta (virkjað) 2 mg/hettuglas (90 k a.e./hettuglas), 1 mg/ml eftir blöndun

3. HJÁLPAREFNI

Stungulyfsstofn: Argínínhydróklóríð, ísóleucín, þrínatríumsítrattvíhýdrat, glýsín, lýsín hydróklóríð, pólýsorbit 80, saltsýra
Leysir: vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn
Hver pakkning inniheldur:
1 hettuglas með stungulyfsstofni,
1 sprautu með sæfðum leysi,
1 stimpilstöng,
1 millistykki fyrir hettuglas.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til stakrar lyfjagjafar.
Gefið innan 4 klst. frá blöndun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hitas en 30 °C.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1664/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CEVENFACTA 2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas með stungulyfsstofni (2 mg)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CEVENFACTA 2 mg (90 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn
eptacog beta (virkjað)
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 mg

6. ANNAD

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áfyllt sprauta með leysi (2,2 ml)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir CEVENFACTA 2 mg
vatn fyrir stungulyf
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2,2 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja (5 mg)

1. HEITI LYFS

CEVENFACTA 5 mg (225 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn
eptacog beta (virkjað)

2. VIRK(T) EFNI

eptacog beta (virkjað) 5 mg/hettuglas (225 k a.e./hettuglas), 1 mg/ml eftir blöndun

3. HJÁLPAREFNI

Stungulyfsstofn: Argínínhýdróklóríð, ísóleucín, þrínatríumsítrattvíhýdrat, glýsín, lýsín hýdróklóríð, pólýsorbit 80, saltsýra
Leysir: vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn
Hver pakkning inniheldur:
1 hettuglas með stungulyfsstofni,
1 sprautu með sæfðum leysi,
1 stimpilstöng,
1 millistykki fyrir hettuglas.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til stakrar lyfjagjafar.
Gefið innan 4 klst. frá blöndun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægr hitas en 30 °C.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1664/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CEVENFACTA 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas með stungulyfsstofni (5 mg)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CEVENFACTA 5 mg (225 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn
eptacog beta (virkjað)
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 mg

6. ANNAD

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Áfyllt sprauta með leysi (5,5 ml)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir CEVENFACTA 5 mg
vatn fyrir stungulyf
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5,2 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

CEVENFACTA 1 mg (45 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn
CEVENFACTA 2 mg (90 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn
CEVENFACTA 5 mg (225 k a.e.) stungulyfsstofn og leysir, lausn
eptacog beta (virkjað)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CEVENFACTA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CEVENFACTA
3. Hvernig nota á CEVENFACTA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CEVENFACTA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. CEVENFACTA notkunarleiðbeiningar.

1. Upplýsingar um CEVENFACTA og við hverju það er notað

CEVENFACTA inniheldur virka efnið eptacog beta (virkjað), raðbrigða storkubátt VIIa úr mönnum (rhFVIIa).

CEVENFACTA er ætlað til notkunar hjá fullorðnum og unglingum (12 ára eða eldri) með meðfædda dreyrasýki A eða B og sem hafa myndað mótefni. Það er notað við:

- meðferð blæðinga,
- meðhöndlun blæðinga meðan á aðgerð stendur.

Hvernig CEVENFACTA virkar

Lyfið virkar með því að mynda blóðstorku á blæðingarstað þegar storkubættir líkamans virka ekki.

2. Áður en byrjað er að nota CEVENFACTA

Ekki má nota CEVENFACTA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir eptacog beta (virkjuðu) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6),
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir kanínnum eða kanínupróteinum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Á undan meðferð með CEVENFACTA skaltu láta lækinn vita:

- ef þú hefur sögu um æðakölkun (þrengdar slagæðar vegna sjúkdóms), kransæðasjúkdóm (hjartasjúkdómur vegna þrenginga æða sem sjá hjartanu fyrir blóði), heilaæðasjúkdóm (sjúkdómur

í æðum sem sjá heilanum fyrir blóði), þrýstingsáverka, blóðsýkingu (alvarlega blóðsýkingu) eða blóðtappa;

- ef þú ert með hjartasjúkdóm, hjartabilun, óeðlilegan hjartslátt;
- ef þú hefur áður fengið blóðtappa í lunga eða farið í hjartaskurðaðgerð;
- ef þú ert með eða hefur verið með einhvern annan sjúkdóm.

Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir kasíni geta verið í meiri hættu á ofnæmisviðbrögðum. Komi fram teikn eða einkenni ofnæmis skal hætta meðferð og leita tafarlaust læknishjálpar. Einkennin geta verið ofsakláði (bólgur undir húðinni sem kláði fylgir), kláði, útbrot, öndunarerfiðleikar, bólga í kringum munn og háls, þyngsli fyrir brjósti, önghljóð, sundl eða yfirlið og lágur blóðþrýstingur.

Þótt ekki hafi orðið vart við eftirfarandi ástand getur það komið fram með CEVENFACTA:

- Blóðtappar í slagæðum í hjarta (sem gætu leitt til hjartaáfalls eða hjartaangar), í heila (sem gæti leitt til heilaslags) eða í lungum eða djúpum bláæðum. Einkenni geta verið bólga og verkir í handleggjum, fótleggjum eða kvið, brjóstverkur, mæði, tap á skynjun eða hreyfigetu og breytt meðvitund eða tal.
- Ofnæmi eða bráðafnæmisviðbrögð. Einkennin geta verið ofsakláði (bólgur undir húðinni sem kláði fylgir), kláði, útbrot, öndunarerfiðleikar, bólga í kringum munn og háls, þyngsli fyrir brjósti, önghljóð, sundl eða yfirlið og lágur blóðþrýstingur.
- Hemlar (mótefni) sem geta valdið blæðingarvandamálum.

Ef eitthvað af þessu ástandi á við um þig skaltu ræða við lækinn áður en þú notar CEVENFACTA.

Mikilvægt er að halda til haga lotunúmeri CEVENFACTA lyfsins. Í hvert skipti sem þú færð nýja pakkingu með CEVENFACTA skaltu því skrá hjá þér dagsetninguna og lotunúmerið (sem er á umbúðunum á eftir Lot) og geyma þessar upplýsingar á öruggum stað.

Unglingar

Upptalin varnaðarorð og varúðarreglur eiga bæði við um fullorðna og unglinga (12 ára og eldri).

Notkun annarra lyfja samhliða CEVENFACTA

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ræddu við lækinn áður en þú notar CEVENFACTA ef:

- þú notar eða hefur nýlega notað annan virkjaðan storkupátt VII, eða virkjað eða óvirkjað próþrombínfléttuþykki (prothrombin complex concentrate eða PCC),
 - þú notar eða hefur nýlega notað storkupátt XIII,
- vegna þess að samsetning þessara lyfja og CEVENFACTA kann að auka hættuna á segareki (myndun blóðtappa í bláæðum).

Þú skalt ræða við lækinn áður en þú notar CEVENFACTA með þessum lyfjum.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Sundl gæti komið fram eftir að CEVENFACTA er gefið. Þú verður að forðast akstur og að nota vélar á meðan þú finnur fyrir þessu einkenni.

CEVENFACTA inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri inndælingu, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á CEVENFACTA

Meðferð með lyfinu skal hafin af og vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð við dreyrasýki og/eda blæðingarsjúkdómum.

CEVENFACTA er afhent sem duft sem þarf að blanda með leysinum og sprauta í bláæð (inndæling í bláæð). Notkunarleiðbeiningar er að finna í lok þessa fylgiseðils (kafla 7).

Hvenær sjálfgjöf á við

Inndæling lyfja krefst sérstakrar þjálfunar. Ekki reyna að sprauta þig sjálf/ur nema heilbrigðisstarfsmaður hafi kennt þér það.

Margir sem eru með mótefni læra að sprauta sig sjálfir eða með aðstoð fjölskyldumeðlims. Þegar þú hefur fengið þjálfunina þarftu inndælingarbúnað til viðbótar við CEVENFACTA settið til að geta meðhöndlað blæðingar þínar heima á árangursríkan hátt. Vertu viss um að hafa allan nauðsynlegan inndælingarbúnað við höndina áður en undirbúningur lyfsins fyrir inndælingu hefst.

Heilbrigðisstarfsmaður útvegar þennan viðbótarbúnað til inndælingar (t.d. lyfjafræðingur eða meðferðarstöð fyrir dreyrasýki).

Inndæling CEVENFACTA má fram á meðferðarstöð fyrir dreyrasýki, á læknaðstöð eða heima. Mikilvægt er að meðhöndla blæðingu við fyrstu merki um hana til að hafa stjórn á blæðingum.

Hefja skal meðferð við blæðingu eins fljótt og hægt er, helst innan 2 klst.

- Sé um að ræða væga eða miðlungsmikla blæðingu (t.d. í liðum, grunnlægum vöðvum, mjúkvæf eða slímhúð) ættir þú að meðhöndla hana eins fljótt og hægt er, helst heima.
- Sé um að ræða verulega blæðingu (t.d. sem er lífshættuleg eða hættuleg blæðing í útlim [handlegg eða fótlegg], í höfuðkúpu eða meltingarvegi [maga eða þörmum]) skaltu hafa samband við lækinn.

Venjulega eru alvarlegar blæðingar meðhöndlaðar á sjúkrahúsi en fyrsta CEVENFACTA skammtinn má gefa á leiðinni þangað.

Ekki meðhöndla þig á eigin spýtur lengur en í 24 klst. án samráðs við lækinn.

- Í hvert sinn sem þú notar þetta lyf skaltu láta lækinn vita eins fljótt og auðið er.
- Ef ekki næst stjórn á blæðingu innan 24 klst. skal tafarlaust hafa samband við lækinn eða neyðarþjónustu. Yfirleitt þarf þá aðhlynningu á sjúkrahúsi.

Leiðbeiningar um blöndun lyfsins fyrir lyfjagjöf er að finna í **Notkunarleiðbeiningunum** í lok þessa fylgiseðils (7. kafla).

Gefa skal lausnina með inndælingu í bláæð á 2 mínútum eða minna.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni.

Skammtur

Lækinn mun segja þér hve mikið af CEVENFACTA þú átt að nota og hvenær þú átt að nota lyfið út frá þyngd þinni, ástandi og tegund blæðinga.

Meðferð blæðinga

Hefja skal meðferð með þessu lyfi um leið og blæðinga hefst.

Væg og miðlungsmikil blæðing:

Sé um að ræða væga til miðlungsmikla blæðingu skal heimameðferð ekki standa yfir lengur en 24 klst. Áframhaldandi heimameðferð eftir 24 klst. kemur aðeins til greina að höfðu samráði við meðferðarstöð fyrir dreyrasýki.

Verulegar blæðingar:

Ef teikn eða einkenni verulegrar blæðingar koma fram heima ættirðu tafarlaust að leita læknishjálpar. Hægt er að gefa upphafsskammt á leiðinni á meðferðarstöð fyrir dreyrasýki eða læknaðstöð til að komast hjá töf á meðferð.

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni.

Lyfjagjöf

Leiðbeiningar um blöndun lyfsins fyrir lyfjagjöf og leiðbeiningar um lyfjagjöf er að finna í **Notkunarleiðbeiningunum** í lok þessa fylgiseðils (7. kafla).

Ef notaður er stærri skammtur af CEVENFACTA en mælt er fyrir um

Ef þú notar of mikið af CEVENFACTA skaltu leita tafarlaust til læknis.

Ef gleymist að nota CEVENFACTA

Ef þú gleymir að nota CEVENFACTA skaltu ræða við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengar aukaverkanir

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sundl
- Höfuðverkur
- Óþægindi á stungustað
- Mar á stungustað (margúll)
- Hækkaður líkamshiti
- Margúll eftir aðgerð
- Inndælingartengd viðbrögð

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CEVENFACTA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Til að blanda CEVENFACTA skal aðeins nota búnaðinn sem fylgir í settinu.

Eftir blöndun verður að geyma lyfið í hettuglasinu og gefa það innan 4 klst.

Ónotaðri lausn skal farga 4 klst. eftir blöndun.

Ekki nota lyfið ef þú tekur eftir ögnum í vökvanum eða að hann sé skýjaður eftir blöndun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CEVENFACTA inniheldur

- Virka efnið er raðbrigða storkupáttur VIIa (eptacog beta (virkjaður))
- Hin hjálparefnin eru:
Stofn: argíninhýdróklóríð, ísóleucín, þrínatríumsítrattvíhýdrat, glýsín, lýsín hýdróklóríð, pólýsorbit 80, saltsýra (til að stilla pH).
Leysir: vatn fyrir stungulyf.
Sjá kafla 2, „CEVENFACTA inniheldur natríum“.

Stungulyfsstofnin, lausnin, inniheldur: 1 mg/hettuglas (sem samsvarar 45 k a.e./hettuglas), 2 mg/hettuglas (sem samsvarar 90 k a.e./hettuglas), 5 mg/hettuglas (sem samsvarar 225 k a.e./hettuglas).

Eftir blöndun er styrkur lausnarinnar um það bil 1 mg/ml (45 k a.e./ml) eptacog beta (virkjað). 1 k a.e. jafngildir 1.000 a.e. (alþjóðlegum einingum).

Lýsing á útliti CEVENFACTA og pakkingastærðir

Hettuglasið með stofni inniheldur hvítt til beinhvítt frostþurrkað duft og áfyllta sprautan með leysinum inniheldur tæra og litlausa lausn. Blandaða lausnin á að vera tær til örlítið ógagnsæ.

Hver CEVENFACTA pakking inniheldur:

- 1 hettuglas úr gleri með stungulyfsstofni, lausn,
- 1 sæft millistykki fyrir hettuglas til blöndunar með 5 µm síu,
- 1 áfyllta sprautu með vatni fyrir stungulyf,
- 1 stimpilstöng og endastoppara.

Pakkingastærðir: 1 mg (45 k a.e.), 2 mg (90 k a.e.) og 5 mg (225 k a.e.).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

NOTKUNARLEIÐBEININGAR:

LESTU ÞESSAR LEIÐBEININGAR VANDLEGA ÁÐUR EN ÞÚ BYRJAR AÐ NOTA CEVENFACTA.

CEVENFACTA er afhent sem stungulyfsstofn (duft). Fyrir inndælingu lyfsins verður að blanda það með leysinum sem fylgir í sprautunni. Leysirinn er vatn fyrir stungulyf. Blönduðu CEVENFACTA verður að dæla í bláæð (aðeins til notkunar í bláæð).

Í þessu setti er sá búnaður sem þarf til að blanda lyfið. Viðbótarbúnað þarf til að dæla inn lyfinu eftir blöndun. Heilbrigðisstarfsmaður útvegar þennan búnað (t.d. lyfjafræðingur eða meðferðarstöð fyrir dreyrasýki).

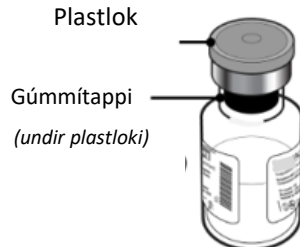
Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun sýna þér og/eða umönnunaraðila þínum hvernig á að blanda og dæla inn CEVENFACTA. Ekki nota þetta sett án viðhlítandi þjálfunar frá viðkomandi heilbrigðisstarfsmanni eða meðferðarstöð fyrir dreyrasýki.

Notið aðferð þar sem hreinlætis og smitgátar (sýkingavarnar) er gætt við undirbúning og inndælingu lyfsins.

Í CEVENFACTA settinu er:

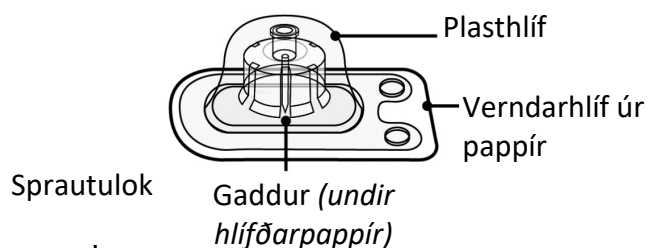
- 1 hettuglas úr gleri með stungulyfsstofni, lausn
- 1 sæft millistykki fyrir hettuglas til blöndunar með 5 µm síu
- 1 áfyllt sprauta með vatni fyrir stungulyf
- 1 stimpilstöng og endastoppi.

Hettuglas með stofni

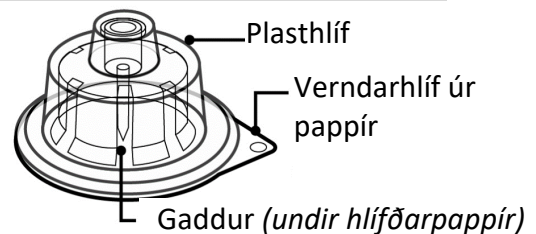


Millistykki* fyrir hettuglas og umbúðir

1 mg og 2 mg millistykki fyrir hettuglas

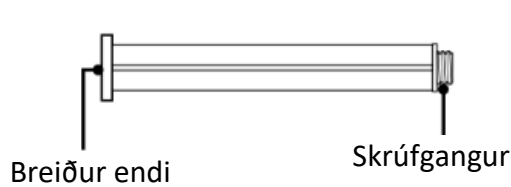


5 mg millistykki fyrir hettuglas

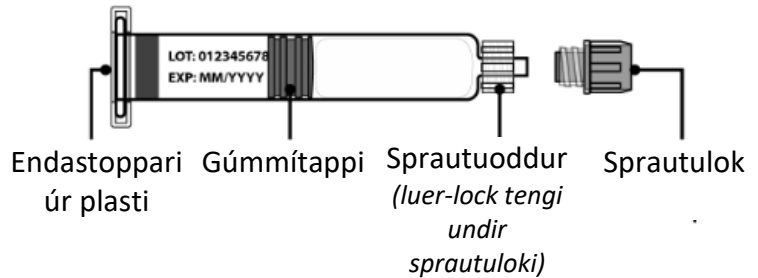


***ATH.: Í CEVENFACTA settinu er aðeins eitt millistykki fyrir hettuglas.**

Stimpilstöng sprautu

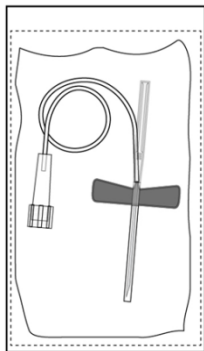


Skrúfgangur



Einnig þarf sæft inndælingarsett (slöngur og fiðrildanál), sæfða plastsprautu, sæfða sprittþurrku og ílát fyrir oddhvassa hluti í samræmi við gildandi reglur og staðla. Þessi búnaður eru ekki innifalinn í CEVENFACTA pakkningunni. Heilbrigðisstarfsmaður útvegar þennan viðbótarbúnað (t.d. lyfjafræðingur eða meðferðarstöð fyrir dreyrasýki).

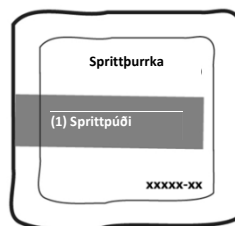
Innrennslisett



Plastsprauta



Sprittþurrka



Ílát fyrir oddhvassa hluti



1) Safnaðu saman búnaðinum og undirbúðu hettuglas

- Taktu út þann fjölda CEVENFACTA setta sem þú þarft til að ná upp í ávísaðan skammt, sæft inndælingarsett (fylgir ekki) og sprittþurrku (fylgir ekki).

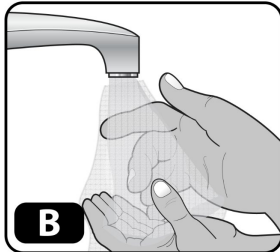
Ekki nota settið ef innsiglið hefur verið rofið eða þig grunar að settið sé mengað. Notaðu þá nýtt sett í staðinn.

- Athugaðu fyrningardagsetninguna á hlið settsins (mynd A).

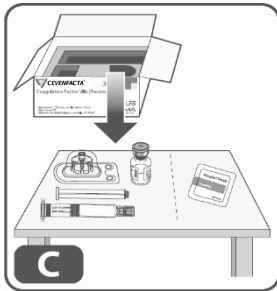
Ekki nota það ef fyrningardagsetningin er liðin.



- Athugaðu nafn, styrkleika og lit pakkningarinnar til að ganga úr skugga um að hún innihaldi rétt lyf (1 mg pakkning er gul, 2 mg pakkning er græn og 5 mg pakkning er fjólublá).
- Þrífðu slétt yfirborð áður en þú byrjar á skrefunum til blöndunar CEVENFACTA.
- Þvoðu þér um hendurnar með sápu og vatni og þurrkaðu þær með hreinu handklæði eða leyfðu höndunum að þorna (**mynd B**).



- Taktu innihaldið úr einu setti og eina sprittþurrku. Settu hlutina á hreina yfirborðið (**mynd C**).



- Skoðaðu allt innihald settsins. Gakktu úr skugga um að hverju hettuglasi fylgi sprauta með samsvarandi lit.

Ekki nota innihaldið ef það hefur dottið eða er skemmt. Notaðu þá nýtt sett í staðinn.

- Ef þau eru ekki þegar við stofuhita skal koma hettuglasinu og áfylltu sprautunni í stofuhita. Þetta má gera með því að halda á þeim í höndunum þar til þau eru jafnheit viðkomu og hendurnar.

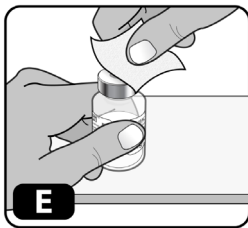
Ekki hita hettuglasið og áfylltu sprautuna á neinn annan hátt.

- Fjarlægðu plastlokið af hettuglasinu (**mynd D**).

Ef lokið er laust eða það vantar skal ekki nota hettuglasið.



- Þurrkaðu gúmmítappann með sprittþurrku (**mynd E**) og leyfðu honum að þorna í nokkrar sekúndur til að tryggja að hann sé eins laus við sýkla og mögulegt er.

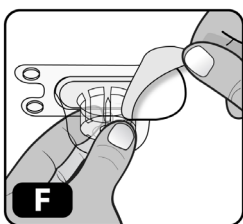


- Eftir hreinsun með þurrkunni **má ekki snerta gúmmítappann með fingrum né láta hann snerta neitt annað** fyrr en millistykkið fyrir hettuglasið hefur verið fest á, því annars geta sýklar flust á milli.

2) Settu millistykkið fyrir hettuglasið á

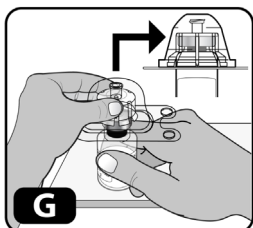
- Flettu pappírshlífinni af pakkningunni með millistykkinu (**mynd F**).

Ef pappírshlífin er ekki alveg innsigluð eða hún er rofin skal ekki nota millistykkið.

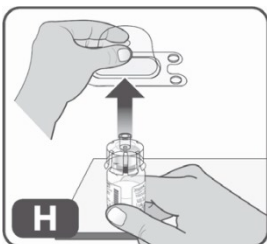


Ekki taka millistykkið úr hlífðarhettunni með fingrunum. Ef þú snertir gaddinn á millistykkinu geta borist á hann sýklar af fingrunum.

- Settu hettuglasið á hreinan, flatan flöt og haltu því með annarri hendi. Notaðu hina höndina til að halda plasthlífinni (með millistykkinu fyrir hettuglasið innan í) beint yfir hettuglasinu þannig að gaddurinn á millistykkinu standist á við miðjuna á gráa gúmmítappanum.
- Þrýstu plasthlífinni þétt niður svo gaddurinn á millistykkinu fari gegnum gúmmítappann (þú gætir heyrt/séð hann „smella“ á sinn stað) (**mynd G**).



- Kreistu plasthlífina létt og lyftu henni upp til að fjarlægja hana af millistykkinu fyrir hettuglasið (**mynd H**).



Ekki snerta toppinn á millistykkinu þegar þú hefur fjarlægt plasthlífina, svo sýklar berist ekki af fingrunum.

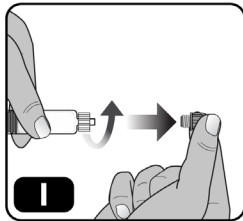
ATH.: 5 mg millistykkið fyrir hettuglasið virkar þótt það sitji ef til vill ekki flatt við hettuglasið. Eins og áður segir inniheldur CEVENFACTA settið aðeins eitt millistykki fyrir hettuglas: það sem passar við hettuglasið í settinu.

3) Festu áfylltu sprautuna á og settu stimpilstöngina í hana

- Fjarlægðu sprautulokið af áfylltu sprautunni með því að halda um sprautubolinn með annarri hendi og nota hina höndina til að skrúfa lokið af sprautunni (skrúfað rangsælis) (**mynd I**).

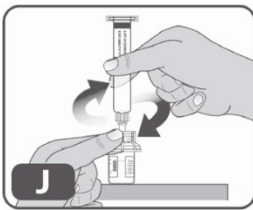
Ekki snerta sprautuoddinn undir sprautulokinu, svo sýklar berist ekki af fingrunum.

Ekki nota áfylltu sprautuna ef sprautulokið er laust eða það vantar.

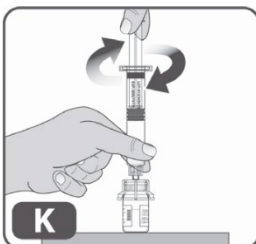


- Haltu við brúnar millistykkisins fyrir hettuglasið og skrúfaðu áfylltu sprautuna á (skrúfað réttsælis nokkrum sinnum) þar til hún byrjar að festast (**mynd J**).

Gættu þess að herða ekki um of þar sem fjarlægja þarf sprautuna síðar.



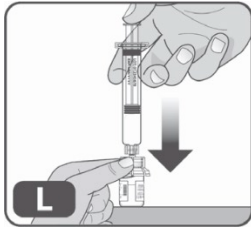
- Til að festa stimpilstöngina á sprautunni er haldið um breiðari, efri enda stimpilstangarinnar með annarri hendi og um bol sprautunnar með hinni hendinni.
- Settu stimpilstöngina inn í sprautuna og skrúfaðu svo nokkra snúninga (skrúfað réttsælis) svo stimpilstöngin festist við grúa gúmmítappann í sprautunni (**mynd K**).



4) Blandaðu lyfið í hettuglasinu

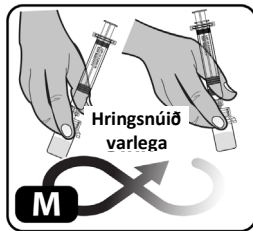
- Ýttu stimpilstönginni mjög hægt niður að botni sprautunnar til að þrýsta öllum vökvanum úr sprautunni í hettuglasið (**mynd L**).

Ekki ýta of hratt því það getur valdið umframfroðu og lofti í hettuglasinu.



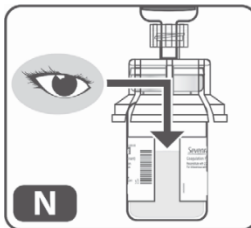
- Hringsnúðu hettuglasinu varlega eða rúllaðu því á milli handa þar til allur stofninn er uppleystur (**mynd M**).

Ekki hrista hettuglasið þar sem það myndar froðu og loft.



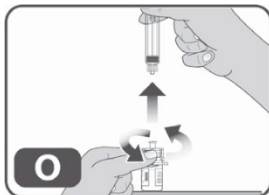
- Skoðaðu blönduðu lausnina (**mynd N**). Hún á að vera tær til örlítið ógagnsæ. Allur stofninn (duftið) ætti að hafa leyst upp og engar agnir eiga að vera í vökvanum.

Ekki nota lyfið ef agnir eru í vökvanum eða hann er skýjaður eftir blöndun. Byrjaðu þá aftur með nýju setti.



5) Fjarlægðu tóma sprautuna úr millistykkinu fyrir hettuglasið

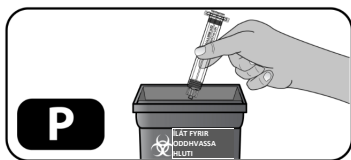
- Án þess að draga neitt lyf aftur upp í sprautuna, skrúfaðu sprautuna af millistykkinu (skrúfað rangsælis) þar til hún losnar alveg (**mynd O**).



- Fleygðu tómu sprautunni í viðurkennt ílát fyrir oddhvassa hluti (**mynd P**).

Ekki fjarlægja millistykkið fyrir hettuglasið.

Ekki snerta luer-lock tengið ofan á millistykki hettuglassins. Ef þú snertir það geta borist á það sýklar af fingrum þínum.



6) Blandaðu viðbótarhettuglasið/-glösin og dældu inn skammtinum

- Þurfi fleira en eitt hettuglas fyrir skammtinn skal endurtaka skrefin hér að ofan með fleiri settum þar til nauðsynlegum skammti er náð.
- Dragðu fljótandi lyfið úr hettuglasinu/-glösunum með sæfðri sprautu sem fæst í apóteki og er nógu stór til að geyma ávísaðan skammt.
- CEVENFACTA verður að gefa innan 4 klst. frá blöndun (**mynd Q**).

Ekki nota það ef meira en 4 klst. eru liðnar frá blöndun.



- CEVENFACTA má gefa sem inndælingu í bláæð á 2 mínútum eða minna, í samræmi við leiðbeiningar heilbrigðisstarfsmanns.

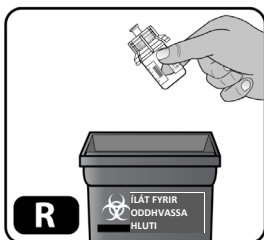
7) Fargaðu tómunum hettuglösnum með lyfinu

- Eftir blöndun og inndælingu skal farga hettuglasinu með millistykkinu áföstu, sprautunni og öllum öðrum úrgangi á öruggan hátt í viðurkennt ílát fyrir oddhvassa hluti (**mynd R**).

Ekki flegja þeim með venjulegu heimilissorpi.

Ekki taka millistykkið af hettuglasinu fyrir förgun.

Ekki nota neinn hluta af settinu aftur.



Fylgið gildandi reglum um rétta förgun íláta fyrir oddhvassa hluti.

Geymsla

CEVENFACTA er afgreitt í setti sem á að geyma við lægri hita en 30 °C. Opnaðu ekki innihald settsins fyrr en þú ert reiðubúin/n að nota það. Má ekki frjósa eða geyma sprautur með blandaðri CEVENFACTA lausn. Gætið þess að ljós skíni ekki beint á blandaða CEVENFACTA lausn.

Mikilvægar upplýsingar

CEVENFACTA er eingöngu ætlað til inndælingar í bláæð (gjöf í bláæð). Ekki dæla því inn á annan hátt, svo sem undir húð eða í vöðva.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef vandamál koma upp.