

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CEVENFACTA 1 mg (45 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
CEVENFACTA 2 mg (90 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
CEVENFACTA 5 mg (225 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

CEVENFACTA 1 mg (45 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra nominaliai 1 mg eptakogo beta (aktyvinto) (45 KTV/flakone), atitinkančio maždaug 1 mg/ml (45 KTV/ml) koncentraciją, ištirpintą 1,1 ml injekcinio vandens.

CEVENFACTA 2 mg (90 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra nominaliai 2 mg eptakogo beta (aktyvinto) (90 KTV/flakone) atitinkančio maždaug 1 mg/ml (45 KTV/ml) koncentraciją, ištirpintą 2,2 ml injekcinio vandens.

CEVENFACTA 5 mg (225 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra nominaliai 5 mg eptakogo beta (aktyvinto) (225 KTV/flakone) atitinkančio maždaug 1 mg/ml (45 KTV/ml) koncentraciją, ištirpintą 5,2 ml injekcinio vandens.

Veiksmingumas (TV) nustatomas naudojant krešėjimo testą. 1 KTV lygus 1 000 TV (Tarptautinių vienetų).

Eptakogas beta (aktyvintas) yra rekombinantinis VIIa krešėjimo faktorius (rFVIIa), kurio molekulinė masė yra maždaug 50 000 daltonų, pagamintas iš triušio pieno rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai.

Tirpiklis: skaidrus ir bespalvis tirpalas.

Tirpalo pH yra maždaug 6. Osmolališkumas yra maždaug 290 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

CEVENFACTA skirtas kraujavimo epizodams gydyti ir kraujavimo profilaktikai suaugusiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems), kuriems atliekamos operacijos arba invazinės procedūros ir kurie priskiriami šioms pacientų grupėms:

- pacientams su įgimta hemofilija, kuriems yra stipraus atsako VIII arba IX krešėjimo faktoriaus inhibitoriai (t. y. ≥ 5 Bethesda vienetai (BU));
- pacientams su įgimta hemofilija su mažu atsako inhibitoriais (BU < 5), tačiau tikėtina, kad jų anamnezinis atsakas į VIII ar IX faktoriaus skyrimą bus stiprus arba jie bus atsparūs padidintoms FVIII arba FIX dozėms.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis hemofilijos ir (arba) kraujavimo sutrikimų gydymo patirties.

Dozavimas

Dozė ir gydymo trukmė priklauso nuo kraujavimo vietos ir sunkumo arba operacijos/procedūros tipo, skubios hemostazės poreikio, vartojimo dažnio ir žinomos paciento reakcijos į FVIIa turinčius apeinančius vaistinius preparatus ankstesnių kraujavimo epizodų metu.

Laboratorinių krešėjimo (protrombino laiko (PT)/tarptautinio normalizuoto santykio (INR), aktyvuoto dalinio tromboplastino laiko (aPTT), FVII krešėjimo aktyvumo (krešėjimo laiko) (FVII:C)) rezultatų įvertinimas nebūtinai koreliuoja arba numato šio vaistinio preparato hemostatinį veiksmingumą.

Gydymo CEVENFACTA dozė, dažnis ir trukmė turi būti pagrįsti paciento klinikiu atsaku ir hemostazės įvertinimu.

Didžiausios toleruojamos šio vaistinio preparato dozės nenustatytos, o didesnės nei 1025 µg/kg suminės paros dozės netirtos.

Kraujavimo epizodų gydymas

Gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia pradėti iškart, kai tik atsiranda kraujavimas.

Rekomenduojama pradinė dozė turi būti koreguojama pagal 1 lentelėje nurodytus kriterijus.

Esant lengvo ar vidutinio sunkumo kraujavimo epizodams, gydymo namuose trukmė neturi viršyti 24 valandų. Tik pasikonsultavus su hemofilijos gydymo centru, galima svarstyti apie tolimesnį gydymą namuose.

Jei namuose atsiranda sunkaus kraujavimo požymių ar simptomų, pacientai turi nedelsiant kreiptis į gydytoją. Tuo tarpu, kad gydymas nebūtų atidėtas, pradinę dozę galima suleisti namuose.

Visais atvejais, jei negali būti pasiekiamas adekvatus hemostatinis atsakas (pvz., per 24 valandas po pirmojo CEVENFACTA pavartojimo lengvo ir vidutinio sunkumo kraujavimo epizodams), reikia apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus.

1 lentelė: Dozavimas kraujavimo epizodams gydyti

Kraujavimo tipas	Dozavimo režimo rekomendacija	Gydymo trukmė
Lengvas ir vidutinio sunkumo Šąnariai, paviršiniai	75 µg/kg kartojama kas 3 valandas, kol pasiekama hemostazė. arba	Tęskite gydymą, kad palaikytumėte gijimą ir išvengtumėte pasikartojančio kraujavimo po

raumenys, minkštieji audiniai ir gleivinės.	Pradinė dozė 225 µg/kg. Jei hemostazė nepasiekama per 9 valandas, prireikus hemostazei pasiekti kas 3 valandas gali būti skiriamos papildomos 75 µg/kg dozės. Pasirenkant pradinę šio vaistinio preparato dozę, reikia atsižvelgti į šiuos veiksnius: • kraujavimo sunkumas ir vieta bei skubios hemostazės poreikis; • vartojimo dažnis; • žinomas paciento atsakas į FVIIa turinčius apeinančius vaistinius preparatus ankstesnių kraujavimų metu.	hemostazės, kad išlaikytumėte hemostatinį kamštį. Gydymo trukmė nustatoma pagal kraujavimo vietą ir sunkumą.
Sunkus Gyvybei ar galūnėms pavojų keliantis kraujavimas, klubo sąnariai ir gilieji raumenys su neurovaskuliniu pažeidimu, retroperitoninis, intrakranijinis ar virškinimo trakto pažeidimas.	Iš pradžių 225 µg/kg, po to, jei reikia, po 6 valandų – 75 µg/kg kas 2 valandas, kol bus pasiekta hemostazė. Tolesnis dozavimas: Pasiekus hemostazę, sprendimas dėl dozavimo turi būti pagrįstas klinikiniu įvertinimu ir kraujavimo tipu, atsižvelgiant į atitinkamus išpėjimus ir atsargumo priemones (žr. 4.4 skyrių).	Tęskite gydymą, kad palaikytumėte gijimą ir išvengtumėte pasikartojančio kraujavimo. Gydymo trukmė nustatoma pagal kraujavimo vietą ir sunkumą bei kitų prokoagulantų naudojimą .

PerSept 1 klinikinio tyrimo metu sunkių kraujavimų atvejų skaičius buvo nedidelis.

Kraujavimo prevencija chirurginių operacijų ar invazinių procedūrų metu

CEVENFACTA dozavimas kraujavimo profilaktikai chirurginių intervencijų ar invazinių procedūrų metu (perioperacinis gydymas) pateiktas 2 lentelėje.

2 lentelė: Dozavimas perioperaciniam kraujavimo gydymui

Chirurginės procedūros tipas	Dozavimo režimo rekomendacija	Gydymo trukmė
Nedidelis Išskaitant nesudėtingą danties ištraukimą, periferinio centrinio kateterio įvedimą, „Port-a-Cath“ įdėjimą ir kt.	Pradinė dozė: 75 µg/kg prieš pat operaciją arba invazinės procedūros pradžią; tada Tolesnės dozės: 75 µg/kg, kartojama kas 2 valandas pirmąsias 48 valandas po pradinės dozės.	Atliekant daugumą smulkių procedūrų gydymas turi būti taikomas 48 valandas, kad būtų pasiekta hemostazė. Gydytojo nuožiūra šis vaistinis preparatas gali būti skiriamas rečiau nei kas 2 valandas ir (arba) trumpiau nei 48 valandas.

Didelis	Priešoperacinės ir operacinės dozės: 200 µg/kg prieš pat operaciją, po to 75 µg/kg kas 2 valandas operacijos metu Po operacijos gali būti skiriamos šios dozės: • Pirmosios 48 valandos: 75 µg/kg kas 2 valandas • 3–4 dieną: 75 µg/kg kas 2–4 valandas • 5–6 dieną: 75 µg/kg kas 2–6 valandas • 7–10 dieną: 75 µg/kg kas 2–8 valandas • Nuo 11 dienos: 75 µg/kg kas 2–12 valandų Dozė ir dozavimo intervalai gali būti koreguojami sveikatos priežiūros specialisto, atsižvelgiant į klinikinį įvertinimą ir žinomą paciento reakciją į FVIIa turinčius apeinančius vaistinius preparatus. Po operacijos CEVENFACTA (75 µg/kg) taip pat rekomenduojama prieš drenavimą arba chirurginių siūlų pašalinimą, arba fizioterapiją.	Šis vaistinis preparatas turi būti vartojamas mažiausiai 5 dienas po operacijos (120 valandų) ir tiek laiko, kiek reikia hemostazei pasiekti ir žaizdų gijimui palaikyti.
----------------	--	---

Norint anksti nustatyti galimus pooperacinius kraujavimus, dėl kurių gali reikėti koreguoti dozavimo intervalus, svarbu atidžiai stebėti.

Ypatingos populiacijos

Dozavimo režimas senyviems pacientams ir pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi, dar nenustatytas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

CEVENFACTA veiksmingumas jaunesniems nei 12 metų vaikams iki šiol nenustatytas. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose, tačiau rekomendacijų dėl dozavimo pateikti negalima.

Remiantis Europos vaistų agentūros rekomendacijomis, CEVENFACTA nėra tinkamas hemofilijos gydymui vaikų populiacijoje nuo gimimo iki mažiau nei 6 mėnesių.

Vartojimo būdas

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Tirpalas leidžiamas į veną boliuso injekcijomis per 2 minutes ar trumpiau.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Padidėjęs jautrumas triušiams arba triušių baltymams.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Trombozė

Informacijos apie šio vaistinio preparato saugumą pacientams, kuriems anksčiau buvo arterijų ar venų tromboembolinė liga, yra mažai, nes tokie pacientai nebuvo įtraukti į CEVENFACTA klinikinius tyrimus. Apie tokias reakcijas buvo pranešta atliekant klinikinius tyrimus ir stebėjimą po vaistinio preparato pateikimo į rinką naudojant eptakogą alfa ir aPCC/PCC (aktyvintas arba neaktyvintas protrombino kompleksas).

Vartojant šį vaistinį preparatą, šiems pacientams tikėtina, kad gali padidėti tromboembolinių reiškinių rizika:

- Įgimta ar įgyta hemofilija anamnezėje, kartu gydant aPCC/PCC ar kitais hemostaziniais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių);
- Aterosklerozė, vainikinių arterijų liga, smegenų kraujagyslių liga, traukštinis sužalojimas, septicemija ar tromboembolija.

Šį vaistinį preparatą vartojančius pacientus reikia stebėti, ar neatsiranda krešėjimo sistemos suaktyvėjimo ar trombozės požymių ir simptomų. Laboratoriniais tyrimais patvirtinus intravaskulinę koaguliaciją arba klinikinę trombozę, atsižvelgiant į paciento būklę, šio vaistinio preparato dozę reikia sumažinti arba gydymą nutraukti.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Vartojant šį vaistinį preparatą, gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją. Simptomai gali būti dilgėlinė, niežulys, išbėrimas, pasunkėjęs kvėpavimas, patinimas aplink burną ir gerklę, spaudimas krūtinėje, švokštimas, galvos svaigimas ar alpimas ir žemas kraujospūdis. Pasireiškus padidėjusio jautrumo reakcijoms, pacientai turi nutraukti gydymą ir nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Pacientams, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas kazeinui dėl IgE, gali būti didesnė padidėjusio jautrumo reakcijų rizika. Jei atsiranda padidėjusio jautrumo požymių ar simptomų, gydymą reikia nutraukti. Tolesnis gydymas šiuo vaistiniu preparatu turi būti pagrįstas nuodugniu rizikos ir naudos įvertinimu.

Neutralizuojantys antikūnai

Vartojant šį vaistinį preparatą, gali atsirasti neutralizuojančių antikūnų. Jei gydymas šiuo vaistiniu preparatu neduoda tinkamos hemostazės, reikia įtarti neutralizuojančių antikūnų susidarymą kaip galimą priežastį ir, jei yra klinikinių indikacijų, reikia atlikti tyrimus. Neutralizuojantys antikūnai prieš kitus VIIa faktoriaus turinčius vaistinius preparatus buvo pastebėti pacientams, kuriems buvo įgimtas VII faktoriaus trūkumas, o tai yra nepatvirtinta eptakogo beta (aktyvinto) indikacija.

Senyvi pacientai

Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas senyviems pacientams dar neištirtas. Duomenų nėra.

Pacientai, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi

Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi, dar neištirtas. Duomenų nėra.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato vienoje injekcijoje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Su šiuo vaistiniu preparatu sąveikos tyrimų nebuvo atlikta.

Kitų FVIIa turinčių vaistinių preparatų farmakologinio vartojimo klinikinė patirtis rodo, kad vartojant kartu su aktyvintais protrombino komplekso koncentratais, padidėja trombozės rizika (žr. 4.4 skyrių). Remiantis neklinikiniu eptakogo alfa tyrimu nerekomenduojama derinti rFVIIa ir rFXIII. Klinikinių duomenų apie rFVIIa ir rFXIII sąveiką nėra.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie eptakogo beta (aktyvinto) vartojimą nėštumo metu nėra.

Dėl atsargumo šio vaistinio preparato nėštumo metu geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar eptakogas beta (aktyvintas) išsiskiria į motinos pieną. Nebuvo atlikta tyrimų, kuriais būtų įvertinta eptakogo beta (aktyvinto) poveikis pieno gamybai arba jo buvimui motinos piene. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo CEVENFACTA.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio patinų vaisingumui neparodė. Duomenų apie žmonių vaisingumą nėra. Taigi, eptakogo beta (aktyvinto) poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Veiklioji medžiaga eptakogas beta (aktyvintas) gali nežymiai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pavartojus veikliosios medžiagos eptakogo beta gali atsirasti galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugos profilio santrauka

Iš viso 103 pacientai gavo bent vieną eptakogo beta (aktyvinto) dozę. Bendrą saugumo populiaciją, naudotą integruotai analizei (žr. 3 lentelę), sudarė 75 unikalūs pacientai keturiuose klinikiniuose tyrimuose, kuriems buvo atlikta 3 418 injekcijų iš viso 1 117 gydymo epizodų metu. Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos buvo diskomfortas infuzijos vietoje (1,3 %), infuzijos vietos hematoma (1,3 %), hematoma po procedūros (1,3 %), su infuzija susijusi reakcija (1,3 %), kūno temperatūros padidėjimas (1,3 %), svaigulys (1,3 proc.) ir galvos skausmas (1,3 proc.). Penktajame klinikiniame tyrime (tyrimas LFB-FVIIA-009-19) kiti dvidešimt aštuoni (28) pacientai gavo vieną intraveninę eptakogo beta (aktyvinto) boliuso dozę. Tyrimo LFB-FVIIA-009-19 saugumo duomenų santrauka pateikta toliau.

Vaikų populiacija

Iš 75 pacientų, įtrauktų į integruotą saugumo analizę, 34 buvo paaugliai ir vaikai: 13 (17 %) buvo jaunesni nei 6 metų, 15 (20 %) buvo nuo 6 iki 12 metų ir 6 (8 %) buvo < 18 metų.

Manoma, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams bus toks pat kaip ir suaugusiesiems.

Lentelėje pateikta nepageidaujamų reakcijų santrauka

Šiame skyriuje buvo vartojamos šios dažnio kategorijos: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas ($\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio stiprumo tvarka.

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos.

3 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos iš bendrų klinikinių tyrimų

Sistemos organų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (pageidautinas terminas)	Dažnis
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys	Dažnas
	Galvos skausmas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Diskomfortas injekcijos vietoje	Dažnas
	Hematoma injekcijos vietoje	Dažnas
Tyrimai	Kūno temperatūra padidėjimas	Dažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Hematoma po procedūros	Dažnas
	Su injekcija susijusi reakcija	Dažnas

Tyrimo LFB-FVIIa-009-19 metu tik vienas lengvas galvos skausmo epizodas (75 µg/kg grupėje) buvo įvertintas kaip susijęs su eptakogu beta (aktyvuotu) ir buvo išspręstas iki tyrimo pabaigos. Rimtų šalutinių reiškinių nebuvo.

Apskritai tyrimo 009-19 saugumo duomenys nepakeitė aukščiau aprašyto CEVENFACTA saugumo profilio.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Imunogeniškumas

Apibendrinant trijų pagrindinių PerSept klinikinių tyrimų saugumo duomenis, 5 iš 60 pacientų buvo teigiamas anti-CEVENFACTA antikūnų atrankos tyrimas prieš pradinį apsilankymą (prieš vartojant šį vaistinį preparatą) ir tolesnių apsilankymų metu. Dviems pacientams buvo nustatyti laikini antikūnai prieš CEVENFACTA ir buvo atliktas papildomas patvirtinantis antikūnų prieš CEVENFACTA tyrimas; jie buvo patvirtinti kaip neneutralizuojantys antikūnai.

Gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu nė vienas pacientui neatsirado antikūnų prieš triušio pieno baltymus. Vis dėlto, kaip ir visi gydomieji baltymai, yra imunogeniškumo potencialas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu perdozavimo patirties nėra. Tačiau dozavimo grafikas neturi būti specialiai didinamas virš rekomenduojamų dozių, nes nėra informacijos apie papildomą riziką, kuri gali kilti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: kraujo krešėjimo faktoriai, ATC kodas: B02BD08

Veikimo mechanizmas

Įprastomis sąlygomis FVIIa yra faktorius, sukeliantis krešėjimą po jo sąveikos su audinių faktoriumi (TF) ląstelės paviršiuje. Susidaręs kompleksas daugiausia aktyvuoja X faktorių į Xa faktorių ir IX faktorių į IXa faktorių. X faktoriaus aktyvavimas į Xa faktorių inicijuoja bendrą krešėjimo kaskados kelią, kurio metu protrombinas suaktyvinamas į trombiną, o po to fibrinogenas paverčiamas fibrinu, kad susidarytų hemostatinis kamštis ir taip susidaro krešulys kraujavimo vietoje (hemostazė). Ši reakcija kelis kartus sustiprėja esant VIII ir IX faktoriui.

A ar B hemofilija sergantiems pacientams VIII ir IX faktoriaus molekulių nėra arba jos neveikia, o tai neleidžia koaguliacijai įvykti. Tai sukelia nuolatinį kraujavimą, kuris kartais gali kelti pavojų gyvybei. Šiems pacientams FVIIa aktyvina krešėjimą per natūralų „nuo TF priklausomą“ mechanizmą. Tačiau terapinės dozės, reikalingos hemostazei pasiekti naudojant FVIIa, yra daug didesnės nei įprasta FVII(a) koncentracija kraujyje. Šios viršijančios įprastos FVIIa dozės sukelia du papildomus krešėjimo kelius.

Antrasis krešėjimo kelias, „nepriklausomas nuo TF“, vyksta panašiai kaip „nuo TF priklausomas“ veikimo būdas prie FXa susidarymo aktyvuotų trombocitų paviršiuje, TF nereikia pritvirtinti FVIIa prie ląstelės paviršiaus ir modifikuoti jos struktūrą. Be to, naudojant dideles FVIIa dozes, FVII zimogenas taip pat sumažina natūralų ir nuolatinį FVIIa slopinimą.

Trečiuoju būdu FVIIa konkuruoja su aktyvuotu baltymu C (aPC), prisijungdamas prie endotelio baltymo C receptoriaus (EPCR). Taigi FVIIa sumažina antikoaguliaciją, ribodamas Va faktoriaus, FXa kofaktoriaus, skilimą aPC.

Šių trijų būdų derinys leidžia FVIIa apeiti FVIIIa arba FIXa poreikį atkurti hemostazę, kai jų nėra arba net jei yra inhibitorių.

Farmakodinaminis poveikis

Laboratoriniai krešėjimo įvertinimai nebūtinai koreliuoja su šio vaistinio preparato hemostaziniu veiksmingumu arba jo nenumato.

1b fazės klinikinio tyrimo metu šis vaistinis preparatas įrodė nuo dozės ir koncentracijos priklausomą farmakodinaminį poveikį krešėjimo sistemai, įskaitant aPTT ir PT sutrumpėjimą, trombino susidarymo su trombocitais testo (TGT) padidėjimą ir didžiausią krešulio tvirtumą (fibrino pagrindu atliekama tromboelastometrija).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šio vaistinio preparato veiksmingumas buvo įvertintas trijuose 3 fazių klinikiniuose tyrimuose, kuriuose iš viso dalyvavo 60 vyrų, sergančių įgimta hemofilija A arba B su inhibitoriais. Šio vaistinio

preparato saugumas buvo vertinamas atliekant šiuos tris klinikinius tyrimus, taip pat 1b fazės tyrimą (15 pacientų) ir atlikus papildomą klinikinį tyrimą, kurio pagrindinis tikslas buvo PK vertinimas (28 pacientai), iš viso vertinti 103 unikalūs vyrai, sergantys įgimta hemofilija A arba B su inhibitoriais.

Veiksmingumas gydant kraujavimą suaugusiems ir paaugliams

PerSept 1 buvo 3 fazių, daugiacentris, atviras, atsitiktinių imčių, kryžminis dviejų pradinių dozių tyrimas. Pagrindiniai šio tyrimo tikslai buvo įvertinti dviejų dozių saugumą ir veiksmingumą, atsižvelgiant į visus kraujavimo epizodų sunkumo tipus (lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkų), ir įvertinti vaistinio preparato farmakokinetiką. Pagal tyrimo protokolą turėjo būti įtraukti pacientai, vyresni nei 12 metų (iki 75 metų imtinai), sergantys įgimta hemofilija A arba B su FVIII arba FIX inhibitoriais (teigiamų inhibitorių testo BU slenkstis nustatytas 5).

Pacientai, kurie atitiko visus įtraukimo kriterijus, buvo atsitiktinai suskirstyti pradėti tyrimą su 75 µg/kg arba 225 µg/kg šio vaistinio preparato gydymo režimu.

Dvidešimt septyni suaugusieji ir paaugliai (nuo 12 metų iki jaunesnio nei 65 metų amžiaus) buvo įtraukti į tyrimą ir įvertinti 468 kraujavimo epizodai, vidutiniškai 12 kraujavimo epizodų vienam pacientui.

Sėkmingai išgydytų kraujavimo epizodų, kurių atsakas buvo „geras“ arba „puikus“ (naudojant keturių balų vertinimo skalę), neatsižvelgiant į sunkumo laipsnį, dalies analizės rezultatai, praėjus 12 valandų po pradinio šio vaistinio preparato vartojimo (pirminė veiksmingumo baigtis), kur atvejai, kai atsakas buvo nepakankamas, laikomi nesėkmingais, pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė: Kraujavimo epizodų su „geru“ arba „puikiu“ atsaku, neatsižvelgiant į sunkumo laipsnį, dalis praėjus 12 valandų po pradinio CEVENFACTA vartojimo (gydyta populiacija) – Atvejai, kai atsakas buvo nepakankamas, traktuojami kaip nesėkmingi – PerSept 1 tyrimas

	Pradinės dozės režimas kraujavimo epizodo metu		Bendrai (N=27)
	75 µg/kg (N=25)	225 µg/kg (N=25)	
Kraujavimo epizodų skaičius	252	216	468
Sėkmių skaičius	204 (81,0%)	195 (90,3%)	399 (85,3%)
Nesėkmių skaičius	48 (19,0%)	21 (9,7%)	69 (14,7%)
Sėkmės dalis [95% CI]	0,810 [0,709, 0,910]	0,903 [0,829, 0,977]	0,853 [0,770, 0,935]
p reikšmė ¹	<0,001	<0,001	<0,001

Santrumpa: CI = pasikliautinis intervalas.

Pastabos: Lentelė suskirstyta pagal faktinį dozavimo režimą kraujavimo epizodo metu. Pacientai, kurie baigė A fazę be jokių saugumo problemų, pradėjo gydymą B fazėje pagal tą patį CEVENFACTA gydymo režimą, į kurį jie buvo atsitiktinai suskirstyti A fazėje (75 µg/kg arba 225 µg/kg). Po to pacientas buvo perkeltas į alternatyvų gydymo režimą kas 12 savaičių iki tyrimo pabaigos.

¹ p reikšmė iš vienosios normalaus aproksimacijos H_0 testo: $p \leq 0,05$, kur p yra tikroji sėkmingai išgydytų kraujavimo epizodų dalis po 12 valandų, pakoregavus koreliaciją tarp konkretaus paciento kraujavimo epizodų. Testas buvo atliktas 0,0125 lygiu (pakoreguotas nuo 0,025 iki 0,0125, kad būtų atsižvelgta į testų daugkartiškumą).

PerSept : Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials (Rekombinantinio faktoriaus vertinimo programa Septyni veiksmingumas numatomais klinikiniais tyrimais).

Be to, praėjus 24 valandoms, dauguma kraujavimo epizodų buvo įvertinti „gerai“ arba „puikiai“; atsakas buvo 96,7 % [93,3 %, 100 %] ir 99,5 % [98,6 %, 100 %] vartojant atitinkamai 75 µg/kg ir 225 µg/kg dozes. Vidutinis laikas, per kurį pacientas gavo „gerą“ arba „puikų“ kraujavimo epizodo įvertinimą, buvo 5,98 valandos, kai buvo skiriama 75 µg/kg dozė, ir 3 valandos, kai buvo skiriama 225 µg/kg dozė.

Kalbant apie vaistinio preparato vartojimą, kraujavimo epizodui gydyti prireikė vidutiniškai 1 ir 2 injekcijų, taikant atitinkamai 225 ir 75 µg/kg dozes.

PerSept 2 buvo 3 fazių pasaulinis, daugiacentris, atviras, atsitiktinių imčių, kryžminis dviejų pradinių dozių tyrimas. Pagrindiniai šio tyrimo tikslai buvo įvertinti dviejų vaistinio preparato dozių saugumą ir veiksmingumą visų kraujavimo epizodų sunkumo tipų (lengvo, vidutinio ir sunkaus) ir įvertinti jo farmakokinetiką. Tyrime dalyvavo jaunesni nei 12 metų pacientai, sergantys įgimta A arba B hemofilija, turintys FVIII arba FIX inhibitorių (teigiamas inhibitorių testo BU slenkstis nustatytas 5). Pacientai, kurie atitiko visus įtraukimo kriterijus, buvo atsitiktinai suskirstyti pradėti tyrimą su 75 µg/kg arba 225 µg/kg šio vaistinio preparato. Dvidešimt penki vaikai (nuo 11,3 mėnesių iki <12 metų amžiaus) buvo įtraukti ir įvertinti 549 kraujavimo epizodai, o vienam pacientui vidutiniškai buvo 17 kraujavimo epizodų.

Sėkmingai išgydytų kraujavimo epizodų, kurių atsakas buvo „geras“ arba „puikus“ (naudojant keturių balų vertinimo skalę), neatsižvelgiant į sunkumo laipsnį, dalies analizės rezultatų, praėjus 12 valandų po pradinio šio vaistinio preparato vartojimo (pirminė veiksmingumo baigtis), kur atvejai, kai atsakas buvo nepakankamas, laikomi nesėkmingais, pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė: Kraujavimo epizodų su „geru“ arba „puikiu“ atsaku, neatsižvelgiant į sunkumo laipsnį, dalis praėjus 12 valandų po pradinio CEVENFACTA vartojimo (gydyta populiacija) – PerSept 2 tyrimas

	Pradinės dozės režimas kraujavimo epizodo metu		Bendrai (N=25)
	75 µg/kg (N=23)	225 µg/kg (N=24)	
Kraujavimo epizodų skaičius	239	310	549
Sėkmių skaičius	158 (66,1%)	190 (61,3%)	348 (63,4%)
Nesėkmių skaičius	81 (33,9%)	120 (38,7%)	201 (36,6%)
Sėkmės dalis [95% CI]	0,661 [0,530, 0,792]	0,613 [0,487, 0,739]	0,634 [0,517, 0,751]
p reikšmė ¹	0,048	0,164	0,080

Santrumpa: CI = pasikliautinis intervalas.

Pastabos: Lentelė suskirstyta pagal faktinį gydymo režimą kraujavimo epizodo metu. Pacientai, kurie baigė A fazę be jokių saugumo problemų, pradėjo gydymą B fazėje pagal tą patį gydymo režimą, į kurį jie buvo atsitiktinai suskirstyti A fazėje (75 µg/kg arba 225 µg/kg). Po to pacientas buvo perkeltas į alternatyvų gydymo režimą kas 12 savaičių iki tyrimo pabaigos.

¹ reikšmė iš vienosios normalaus aproksimavimo H_0 testo: $p \leq 0,55$, kur p yra tikroji sėkmingai išgydytų lengvo/vidutinio/sunkaus kraujavimo epizodų dalis po 12 valandų, pakoregavus koreliaciją tarp konkretaus paciento kraujavimo epizodų. Testas buvo atliktas 0,0125 lygiu (pakoreguotas nuo 0,025 iki 0,0125, kad būtų atsižvelgta į testavimo daugkartiškumą).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Rekombinantinio faktoriaus vertinimo programa Septyni veiksmingumas numatomais klinikiniais tyrimais)

PerSept 2 veiksmingumo rezultatai laikomi neįtikinamais: pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis nebuvo įvykdyta (t. y. nebuvo viršytas objektyvus veiksmingumo kriterijus (OPC)). Žr. 4.2 skyrių.

Kraujavimo prevencijos veiksmingumas chirurginių ir invazinių procedūrų metu

PerSept 3 buvo 3 fazių daugiacentris atviras vienos grupės tyrimas, kurio metu buvo vertinamas šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas pacientams nuo ≥ 6 mėnesių iki ≤ 75 metų amžiaus, sergantiems A arba B hemofilija su FVIII arba FIX inhibitoriais (teigiamų inhibitorių testo BU slenkstis nustatytas 5), ir kuriems buvo numatyta planinė chirurginė ar kita invazinė procedūra. Į tyrimą buvo įtraukta dvylika pacientų (6 – nedidelės chirurgijos grupėje ir 6 – didelės chirurgijos grupėje).

Atliekant didelę chirurginę / invazinę procedūrą, pradinė 200 µg/kg boliuso dozė buvo skiriama ≤ 2 minučių intravenine injekcija prieš pat chirurginį pjūvį arba invazinės procedūros pradžią. Atliekant nedidelę planinę chirurginę / invazinę procedūrą, šis vaistinis preparatas buvo skiriamas pradine 75 µg/kg boliuso dozė ≤ 2 minučių trukmės intravenine injekcija prieš pat chirurginį pjūvį arba invazinės procedūros pradžią. Tiek smulkių, tiek didelių procedūrų metu chirurginės/invazinės procedūros metu ir po jos buvo skiriama 75 µg/kg dozė ne dažniau kaip kas 2 valandas. Vidutinė ekspozicijos trukmė buvo 18 dienų (didžiosios procedūros) ir 2,2 dienos (mažos procedūros).

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo chirurginių ar kitų invazinių procedūrų, kurių atsakas į gydymą buvo „geras“ arba „puikus“ procentas, praėjus 48 (± 4) valandoms po paskutinio šio vaistinio preparato vartojimo, kaip įvertino tyrėjas. Šis vertinimas buvo pagrįstas paciento vertinimu, atliktu kiekvienu laiko momentu, visuma, taip pat atsižvelgiant į chirurgo intraoperacinį hemostazinį įvertinimą, kraujavimo epizodų skaičių (dėl intervencijų), išsiliejimo, kraujo perpylimo ir suvartoto vaistinio preparato kiekį. Pirminė analizė buvo pagrįsta netrūkstančiu įvertinimu.

Šeši suaugusieji (iki 56 metų) ir 6 vaikai (1 paauglys (14 metų) ir 5 vaikai (2–9 metų)) buvo gydomi šiuo vaistiniu preparatu iš viso taikant 12 invazinių procedūrų, iš kurių buvo 6 didelės ir 6 mažos. Keturi pacientai, kurie anksčiau dalyvavo PerSept 1 (2 pacientai) ir PerSept 2 (2 pacientai), buvo įtraukti į PerSept 3.

Iš 12 atliktų chirurginių procedūrų, praėjus 48 valandoms po paskutinio šio vaistinio preparato vartojimo, 9 (81,8 %) procedūrų metu gydymas buvo sėkmingas („geras“ arba „puikus“ atsakas), 2 (18,2 %) gydymas buvo nesėkmingas („blogas“ atsakas), o 1 įvertinimas nebuvo atliktas dėl tyrimo nutraukimo (sutikimo atšaukimo) prieš vertinimą 48 val.

2 gydymo nesėkmės („blogas“ atsakas) buvo didelių operacijos grupėje. Vieno iš jų atsakas buvo priskirtas kaip „blogas“, nes pasireiškė TEAE, kuris pasibaigė mirtimi (hematoma po procedūros per 2 dienas po paskutinės šio vaistinio preparato dozės su antihemoraginiais vaistiniais preparatais per 52 val. po paskutinės šio vaistinio preparato dozės): tai buvo pacientas, kuriam praėjus 1 dienai po vaistinio preparato pavartojimo po procedūros pasireiškė hematoma, o po 3 dienų – sunkus kraujavimas iš virškinimo trakto ir sunki anemija dėl nukraujavimo, dėl kurios jis tą pačią dieną mirė. Iš pradžių buvo pranešta, kad kraujavimas iš virškinimo trakto ir anemija dėl nukraujavimo yra mažai tikėtina, o vėliau tyrėjas patikslino, kad tai gali būti susiję su vaistiniu preparatu. Galiausiai, po nepriklausomo duomenų stebėjimo komiteto (DMC) ir rėmėjo pakartotinio įvertinimo, priežastinio ryšio vertinimas buvo laikomas „nesusijusiu“. Dėl kito nesėkmingo gydymo 7 dieną po operacijos prireikė neatidėliotino gydymo, o po to buvo nustatyta, kad gydymas buvo nesėkmingas.

Intraoperacinis hemostazinis poveikis buvo įvertintas kaip „puikus“ arba „geras“ atliekant visas 12 smulkių ir didelių operacijų. Vidutinis apskaičiuotas faktinis intraoperacinis kraujo netekimas buvo mažesnis, palyginti su vidutiniu didžiausiu numatomu kraujo netekimu (pacientui be kraujavimo sutrikimo, kuriam atliekama ta pati procedūra) tiek nedidelių operacijų (2,3 ml tikrosios intraoperacinės ir 4,2 ml didžiausios numatomos operacijos), tiek didelių operacijų metu (atitinkamai 270,0 ml ir 350,0 ml).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetikos vertinimas buvo atliktas klinikiniame tyrime LFB-FVIIA-009-19, kuriame dalyvavo 28 pacientai, sergantys hemofilija A, su FVIII inhibitoriais arba be jų (vidurkis 37,2 (mediana 15,1 (diapazonas 19-70 metų))), kurie vartojo vieną eptakogo beta (aktyvuoto) dozę (75 µg/kg arba 225 µg/kg).

Šio vaistinio preparato farmakokinetikos profilis buvo panašus į kitų rhFVIIa vaistinių preparatų, o jo koncentracija plazmoje padidėjo netrukus po injekcijos, o po to praėjus, maždaug 8-12 valandų, nuo didžiausios koncentracijos sumažėjo iki pradinės vertės.

Duomenys buvo analizuojami naudojant nedalelių analizę (NCA). Farmakokinetinės analizės rezultatai, suleidus boliusu vieną kartą į veną 75 µg/kg arba 225 µg/kg šio vaistinio preparato 28 suaugusiems pacientams, pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė: CEVENFACTA farmakokinetiniai parametrai (geometrinis vidurkis [CV%]) suaugusiems

Parametras Geometrinis vidurkis (CV %)	C _{max} (ng/ml)	Klirensas (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} = didžiausia koncentracija plazmoje; AUC_{0-inf} = plotas po kreive nuo 0 laiko iki begalybės; t_{1/2} = galutinis pusinės eliminacijos laikas; V_d = paskirstymo tūris

Nedalelių analizė parodė eptakogo beta (aktyvinto) dozės proporcingumą tarp 75 µg / kg ir 225 µg / kg, o geometrinis vidurkis AUC_{0-inf} ir C_{max} padidėjo atitinkamai 3,5 ir 3,4 karto, kai dozė padidinama 3,0 kartus.

Reikėtų pažymėti, kad didesnė ekspozicija (AUC ir C_{max}) buvo pastebėta didesniai kūno svoriui (ypač svarbu nutukusiems asmenims) vartojant bet kurią iš galimų dozių (75 µg/kg ir 225 µg/kg). Pripažįstama, kad šio pogrupio duomenys šiuo metu yra riboti, tačiau galimos dozavimo rekomendacijos bus atnaujintos, kai tik bus gauta pakankamai duomenų.

Senyvų žmonių farmakokinetikos duomenų yra nedaug: 3 vyresnio amžiaus pacientai iš PK tyrimo LFB-FVIIA-009-19 buvo įtraukti į klinikinius tyrimus: 1 iš jų 70 metų amžiaus 75 µg/kg vienkartinės intraveninės dozės grupėje ir 2 (seniausias 67 metų amžiaus) 225 µg / kg vienkartinės intraveninės dozės grupėje.

Farmakokinetikos duomenų apie pacientus, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi, nėra.

Klinikinių šio vaistinio preparato tyrimų, siekiant įvertinti masės balansą, neatlikta. Vis dėlto, remiantis esama literatūra, tikimasi, kad metabolizmas vyks proteolizės būdu kepenyse ir išsiskiria su šlapimu ir išmatomis (aminorūgštimis).

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Visi iiklinikinės saugumo programos duomenys buvo susiję su rFVIIa farmakologiniu poveikiu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Arginino hidrochloridas
Izoleucinas
Trinatrio citratas dihidratas
Glicinas
Lizino hidrochloridas
Polisorbatas 80
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Nesant suderinamumo tyrimų, šio vaistinio preparato maišyti su kitais vaistiniais preparatais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Paruoštą vaistinį preparatą reikia laikyti flakone ir suvartoti per 4 valandas. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti praėjus 4 valandoms po paruošimo.

Daugiau informacijos apie paruošimo instrukcijas rasite 6.6 skyriuje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Kiekvienoje pakuotėje yra:

CEVENFACTA 1 mg (45 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

- 1 stiklinis flakonas su milteliais (1 mg) injekciniam tirpalui,
- 1 sterilus flakono adapteris tirpinimui su 5 µm filtru,
- 1 užpildytas injekcinio vandens švirkštas (1,1 ml),
- 1 stūmoklio strypas ir atbulinės eigos stabdis.

CEVENFACTA 2 mg (90 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

- 1 stiklinis flakonas su milteliais (2 mg) injekciniam tirpalui,
- 1 sterilus flakono adapteris tirpinimui su 5 µm filtru,
- 1 užpildytas injekcinio vandens švirkštas (2,2 ml),
- 1 stūmoklio strypas ir atbulinės eigos stabdis.

CEVENFACTA 5 mg (225 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

- 1 stiklinis flakonas su milteliais (5 mg) injekciniam tirpalui,
- 1 sterilus flakono adapteris tirpinimui su 5 µm filtru,
- 1 užpildytas injekcinio vandens švirkštas (5,2 ml),
- 1 stūmoklio strypas ir atbulinės eigos stabdis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

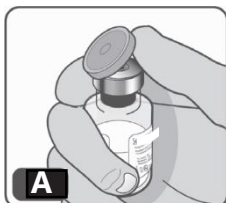
Paruošus tiekiamame rinkinyje, tirpalas atrodo kaip skaidrus arba šiek tiek drumstas bespalvis skystis, kuriame nėra pašalinių dalelių.

Prieš vartojimą paruoštą vaistinį preparatą reikia apžiūrėti, ar jame nėra kietųjų dalelių. Nevartokite tirpalų, kurie yra drumsti arba su nuosėdomis.

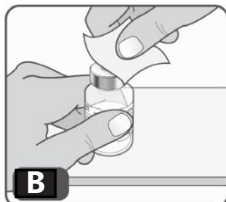
Paruošimo instrukcijos

Paruošimo metu visada reikia naudoti aseptinę techniką ir lygų darbinį paviršių.

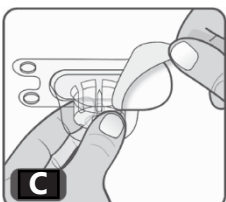
1. CEVENFACTA miltelių flakonas ir tirpikliu užpildytas švirkštas turi būti kambario temperatūroje (nuo 15 °C iki 25 °C) paruošimo metu.
2. Nuimkite plastikinį dangtelį nuo flakono (**pav. A**). Jei dangtelis pamestas arba jo nėra, flakono nenaudokite.



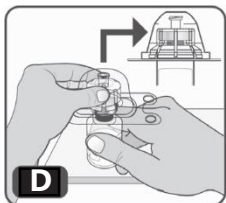
3. Nuvalykite guminį flakono kamštį alkoholiu suvilgytu tamponu. Leiskite alkoholiui išdžiūti. Nuvalę tamponu, **nelieskite guminio kamščio pirštais ir neleiskite jam liesti jokio kito objekto, kol nepritvirtinsite flakono adapterio, nes tai gali pernešti mikrobus (pav. B).**



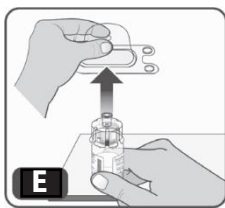
4. Atidarykite flakono adapterio pakuotę, nuplėsdami apsauginį popierinį dangtelį, neliesdami vidinės pusės. Neišimkite flakono adapterio iš pakuotės. Adapterio smaigalys turi sutapti su pilko guminio kamščio viduriu (**pav. C**).



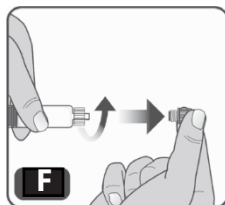
5. Apverskite pakuotę. Tvirtai paspauskite žemyn, kad iki galo įkištumėte flakono adapterio smaigalį per guminį flakono kamštį (**pav. D**).



6. Lengvai suspauskite plastikinį dangtelį ir pakelkite jį nuo flakono adapterio. **Nelieskite atviro flakono adapterio smaigalio (pav. E).**



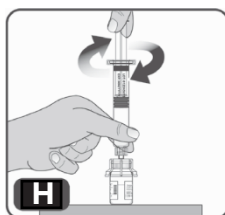
7. Nuimkite švirkšto dangtelį nuo užpildyto švirkšto viena ranka laikydami už švirkšto korpuso, o kita ranka atsukite švirkšto dangtelį (pasukite į kairę). **Nelieskite švirkšto galiuko. Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei pametėte švirkšto dangtelį arba jo nėra (F pav.).**



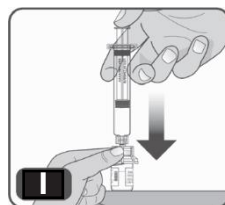
8. Laikydami už flakono adapterio kraštų prisukite užpildytą švirkštą (pasukite į dešinę), kol jis pradės veržtis. **Būkite atsargūs ir neperveržkite, nes vėliau turėsite išimti švirkštą (pav. G).**



9. Viena ranka laikykite stūmoklio kotą už plataus viršutinio galo, o kita ranka už švirkšto korpuso. Įkiškite stūmoklio strypą į švirkštą ir keletą kartų pasukite (pasukite į dešinę), kad stūmoklio kotas būtų pritvirtintas prie pilko guminio kamščio švirkšte (**pav. H**).



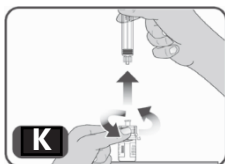
10. Labai lėtai stumkite stūmoklio kotą žemyn iki švirkšto dugno, kad visas skystis iš švirkšto patektų į flakoną. **Nespauskite per greitai, nes flakone gali susidaryti putų ir oro perteklius (pav. I).**



11. Flakoną švelniai pasukiokite arba pasukite tarp rankų, kol visi milteliai ištirps. **Nekratykite flakono, nes susidaro putas ir oras (pav. J).**



12. Netraukdami jokio vaistinio preparato atgal į švirkštą, atsukite švirkštą nuo flakono adapterio (pasukite į kairę), kol jis visiškai atsiskirs. Neišimkite flakono adapterio iš flakono (**pav. K**).



13. Ištraukite skystą vaistinį preparatą iš flakono (-ų) , naudodami specializuotoje vaistinėje pateiktą švirkštą, kuris yra pakankamai didelis, kad tilptų paskirta dozė.

Jei dozei reikia daugiau nei vieno flakono, pakartokite aukščiau nurodytus veiksmus su papildomais rinkiniais, kol pasieksite reikiamą dozę.

Vartojimo instrukcijos

Vaistinis preparatas turi būti suvartotas per 4 valandas po ištirpinimo
Vaistinį preparatą į veną galima suleisti per 2 minutes arba greičiau.

Atliekų tvarkymo instrukcijos

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I)
UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINES UŽDUOTIS <SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU> <REGISTRACIJOS
IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU>**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė (1 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CEVENFACTA 1 mg (45 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
eptakogas beta (aktyvintas)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

eptakogas beta (aktyvintas) 1 mg/flakone (45 KTV/flakone), 1 mg/ml po paruošimo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai: arginino hidrochloridas, izoleucinas, trinatrio citratas dihidratas, glicinas, lizino hidrochloridas, polisorbato 80, vandenilio chlorido rūgštis
Tirpiklis: injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Kiekvienoje pakuotėje yra:
1 miltelių flakonas,
1 sterilaus tirpiklio švirkštas,
1 stūmoklio strypas,
1 flakono adapteris.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.
Suvartoti per 4 valandas po paruošimo.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1664/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CEVENFACTA 1 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Miltelių flakonas (1 mg)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI).**

CEVENFACTA 1 mg (45 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
eptakogas beta (aktyvintas)
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 mg

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Tirpikliu užpildytas švirkštas (1,1 ml)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI).**

CEVENFACTA 1 mg tirpiklis
injekcinis vanduo
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1,1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė (2 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CEVENFACTA 2 mg (90 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

eptakogas beta (aktyvintas)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

eptakogas beta (aktyvintas) 2 mg/flakone (90 KTV/flakone), 1 mg/ml po paruošimo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai: arginino hidrochloridas, izoleucinas, trinatrio citratas dihidratas, glicinas, lizino hidrochloridas, polisorbato 80, vandenilio chlorido rūgštis

Tirpiklis: injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekvienoje pakuotėje yra:

1 miltelių flakonas,

1 sterilaus tirpiklio švirkštas,

1 stūmoklio strypas,

1 flakono adapteris.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.

Suvalgti per 4 valandas po paruošimo.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1664/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CEVENFACTA 2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Miltelių flakonas (2 mg)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI).**

CEVENFACTA 2 mg (90 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
eptakogas beta (aktyvintas)
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 mg

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Tirpikliu užpildytas švirkštas (2,2 ml)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI).**

CEVENFACTA 2 mg tirpiklis
injekcinis vanduo
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,2 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė (5 mg)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CEVENFACTA 5 mg (225 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
eptakogas beta (aktyvintas)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

eptakogas beta (aktyvintas) 5 mg/flakone (225 KTV/flakone), 1 mg/ml po paruošimo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Milteliai: arginino hidrochloridas, izoleucinas, trinatrio citratas dihidratas, glicinas, lizino hidrochloridas, polisorbatas 80, vandenilio chlorido rūgštis
Tirpiklis: injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
Kiekvienoje pakuotėje yra:
1 miltelių flakonas,
1 sterilaus tirpiklio švirkštas,
1 stūmoklio strypas,
1 flakono adapteris.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienkartiniam vartojimui.
Suvartoti per 4 valandas po paruošimo.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1664/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CEVENFACTA 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Miltelių flakonas (5 mg)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI).**

CEVENFACTA 5 mg (225 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
eptakogas beta (aktyvintas)
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 mg

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Tirpikliu užpildytas švirkštas (5,5 ml)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI).**

CEVENFACTA 5 mg tirpiklis
injekcinis vanduo
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5,2 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: Informacija vartotojui

CEVENFACTA 1 mg (45 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
CEVENFACTA 2 mg (90 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
CEVENFACTA 5 mg (225 KTV) milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
eptakogas beta (aktyvintas)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Kas yra šiame lapelyje

1. Kas yra CEVENFACTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CEVENFACTA
3. Kaip vartoti CEVENFACTA
4. Galimi šalutiniai poveikiai
5. Kaip laikyti CEVENFACTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. CEVENFACTA naudojimo instrukcijos.

1. Kas yra CEVENFACTA ir kam jis vartojamas

CEVENFACTA sudėtyje yra veikliosios medžiagos eptakogo beta (aktyvinto), rekombinantinio žmogaus krešėjimo faktoriaus VIIa (rhFVIIa).

CEVENFACTA skirtas vartoti suaugusiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems), kuriems yra įgimta hemofilija A arba B, ir kurie turi inhibitorių (antikūnų). Šis vaistas naudojamas:

- kraujavimo epizodų gydymui,
- kraujavimo valdymui operacijos metu.

Kaip veikia CEVENFACTA

Šis vaistas veikia sukeldamas kraujo krešėjimą kraujavimo vietoje, kai neveikia pačio organizmo krešėjimo faktoriai.

2. Kas žinotina prieš vartojant CEVENFACTA

CEVENFACTA vartoti negalima:

- jeigu yra alergija eptakogui beta (aktyvintam) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate alergiškas triušiams arba triušių baltymams.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdami gydymą CEVENFACTA, pasakykite savo gydytojui:

- jei anksčiau sirgote ateroskleroze (kada dėl ligos susiaurėja arterijos), vainikinių arterijų liga (širdies liga, kada susiaurėja kraujagyslės, kurios maitina širdį), smegenų kraujagyslių liga

(kraujagyslių, kurios maitina smegenis, liga), suspaudimo sužalojimais, septicemija (rimta kraujo infekcija) arba buvo susidarę kraujo krešuliai;

- jeigu sergate širdies liga, širdies nepakankamumu, turite nenormalų širdies ritmą;
- jeigu anksčiau buvo krešulių plaučiuose arba buvo atlikta širdies operacija;
- jeigu turite ar turėjote kitų sveikatos sutrikimų.

Pacientams, kuriems yra žinoma alergija kazeinui, gali būti didesnė padidėjusio jautrumo reakcijų rizika. Jei atsiranda padidėjusio jautrumo požymių ar simptomų, gydymą reikia nutraukti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją. Simptomai gali būti dilgėlinė (niežintis patinimas po oda), niežulys, išbėrimas, pasunkėjęs kvėpavimas, patinimas aplink burną ir gerklę, spaudimas krūtinėje, švokštimas, galvos svaigimas ar alpimas ir žemas kraujospūdis.

Nors toliau išvardytos būklės nebuvo pastebėtos, jos gali atsirasti vartojant CEVENFACTA:

- kraujo krešuliai širdies arterijose (tai gali sukelti širdies priepuolį ar krūtinės anginą), smegenyse (dėl kurios gali ištikti insultas) arba plaučiuose ar giliosiose venose. Simptomai gali būti rankų, kojų ar pilvo patinimas ir skausmas, krūtinės skausmas, dusulys, jutimo ar motorikos praradimas, sąmonės ar kalbos sutrikimas;
- padidėjęs jautrumas arba anafilaksinės reakcijos. Simptomai gali būti dilgėlinė (niežintis patinimas po oda), niežulys, išbėrimas, pasunkėjęs kvėpavimas, patinimas aplink burną ir gerklę, spaudimas krūtinėje, švokštimas, galvos svaigimas ar alpimas ir žemas kraujospūdis;
- inhibitoriai (antikūnai), galintys sukelti kraujavimo problemas.

Jeigu kuri nors iš šių būklių Jums tinka, prieš pradėdami vartoti CEVENFACTA pasitarkite su gydytoju.

Svarbu turėti savo CEVENFACTA partijos numerio užrašus. Taigi, kiekvieną kartą, kai gaunate naują CEVENFACTA pakuotę, užsirašykite datą ir partijos numerį (kuris yra ant pakuotės po „Serija“) ir laikykite šią informaciją saugioje vietoje.

Paaugliai

Išvardyti įspėjimai ir atsargumo priemonės galioja ir suaugusiems, ir paaugliams (12 metų ir vyresniems).

Kiti vaistai ir CEVENFACTA

Jeigu vartojate, neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, pasakykite gydytojui.

Prieš pradėdami vartoti CEVENFACTA, pasitarkite su gydytoju, jeigu:

- vartojate arba neseniai vartojote kitą aktyvintą VII faktorių, arba aktyvintą arba neaktyvintą protrombino komplekso koncentratą,
- vartojate arba neseniai vartojote XIII faktorių,

kadangi šių vaistų derinimas su CEVENFACTA gali padidinti tromboembolinių reiškinių (kraujo krešulių susiformavimo venose) riziką.

Prieš pradėdami vartoti CEVENFACTA kartu su šiais vaistais, pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pavartojus CEVENFACTA gali atsirasti galvos svaigimas. Jei pajustumėte šį simptomą, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

CEVENFACTA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekvienoje injekcijoje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti CEVENFACTA

Gydymą šiuo vaistu turi skirti ir prižiūrėti gydytojas, turintis hemofilijos ir (arba) kraujavimo sutrikimų gydymo patirties.

CEVENFACTA yra miltelių pavidalo, kuriuos reikia paruošti (ištirpinti) su tirpikliu ir suleisti į veną (intraveninė injekcija). Žr. naudojimo instrukcijas šio lapelio pabaigoje (7 skyrius).

Kada gydytis pačiam

Vaisto leidimas reikalauja specialaus apmokymo. Nebandykite susileisti, nebent Jūsų sveikatos priežiūros specialistas arba hemofilijos gydymo centras Jus tai daryti išmokė.

Daugelis inhibitorius turinčių žmonių išmoksta susileisti patys arba padedami šeimos nario: išmokus naudotis CEVENFACTA Jums reikės papildomos injekcinės įrangos tam, kad galėtumėte sėkmingai gydyti kraujavimo epizodus namuose. Būtinai turėkite visą injekcijai reikalingą įrangą. Papildomą injekcijos įrangą suteiks sveikatos priežiūros specialistas (pvz., farmacininkas arba hemofilijos gydymo centras).

CEVENFACTA galite susileisti hemofilijos gydymo centre, savo sveikatos priežiūros įstaigoje arba namuose. Gydymas po pirmųjų kraujavimo požymių yra svarbus kraujavimo valdymui.

Pradėkite gydyti kraujavimą kuo anksčiau, geriausia per 2 valandas.

- Esant lengvo ar vidutinio sunkumo kraujavimui (pvz., iš sąnarių, paviršinių raumenų, minkštųjų audinių ir gleivinių), gydytis reikia kuo anksčiau, geriausia namuose.
- Jei pasireiškia stiprus kraujavimas (pvz., gyvybei ar galūnėms [rankai ar kojai] pavojingas kraujavimas, intrakranijinis kraujavimas [iš kaukolės] ar virškinimo trakto [pilvo ar žarnyno]), kreipkitės į gydytoją.

Paprastai, stiprus kraujavimas gydomas ligoninėje, o CEVENFACTA dozę galite susileisti sau pakeliui.

Nesigydykite ilgiau nei 24 valandas nepasitarę su gydytoju.

- Kiekvieną kartą, kai vartojate šį vaistą, kuo greičiau pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui.
- Jei kraujavimas nesuvaldomas per 24 valandas, nedelsdami kreipkitės į savo sveikatos priežiūros specialistą arba greitosios pagalbos tarnybą. Paprastai Jums reikės gydymo ligoninėje.

Instrukcijas, kaip paruošti vaistinį preparatą prieš vartojimą, rasite šio lapelio pabaigoje pateiktame **Naudojimo instrukcijų vadove** (7 skyrius).

Suleiskite tirpalą į veną per 2 minutes ar greičiau.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jei nesate tikri, pasitarkite su gydytoju.

Dozė

Jūsų sveikatos priežiūros specialistas pasakys, kiek CEVENFACTA vartoti ir kada vartoti šį vaistą, atsižvelgdamas į Jūsų svorį, būklę ir kraujavimo tipą.

Kraujavimo epizodų gydymas

Gydymą šiuo vaistu reikia pradėti iškart, kai tik atsiranda kraujavimas:

Lengvas ir vidutinio sunkumo kraujavimas

Esant lengvo ar vidutinio sunkumo kraujavimo epizodams, gydymas namuose neturi viršyti 24 valandų. Tik pasikonsultavus su hemofilijos gydymo centru, galima svarstyti apie gydymo pratęsimą namuose.

Sunkus kraujavimas

Jei namuose atsiranda sunkaus kraujavimo požymių ar simptomų, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją. Pradinė dozė gali būti suleidžiama pakeliui į hemofilijos gydymo centrą arba savo sveikatos priežiūros įstaigoje, kad būtų išvengta gydymo vėlavimo.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai taip, kaip aprašyta šiame lapelyje arba kaip nurodė gydytojas. Jei nesate tikri, pasitarkite su gydytoju.

Vartojimo būdas

Nurodymus, kaip paruošti vaistinį preparatą prieš vartojimą ir vartojimo nurodymus, rasite šio lapelio pabaigoje pateiktame **Naudojimo instrukcijų vadove** (7 skyrius).

Pavartojus per didelę CEVENFACTA dozę

Jei pavartojote per daug CEVENFACTA, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti CEVENFACTA,

Jei pamiršote pavartoti CEVENFACTA, kreipkitės į gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimi šalutiniai poveikiai

Šis vaistas, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Galvos svaigimas
- Galvos skausmas
- Diskomfortas injekcijos vietoje
- Mėlynė (hematoma) injekcijos vietoje
- Pakilusi kūno temperatūra
- Hematoma po procedūros
- Su injekcija susijusi reakcija

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite <gydytojui> <arba> <,> <vaistininkui> <arba> <slaugytojui>. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CEVENFACTA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

CEVENFACTA paruošimui naudokite tik rinkinyje esančią medžiagą.

Paruošus vaistą, jį reikia laikyti flakone ir suvartoti per 4 valandas.
Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti praėjus 4 valandoms po paruošimo.
Nevartokite šio vaisto, jei po paruošimo pastebėjote, kad skystyje yra dalelių arba jis yra drumstas.

Vaistų neišmeskite į kanalizaciją arba į buitines atliekas. Paklauskite vaistininko, kaip išmesti vaistus, kurių nebenaudojate. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CEVENFACTA sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rekombinantinis VIIa krešėjimo faktorius (eptakogas beta (aktyvintas)).
- Pagalbinės medžiagos yra:
Milteliai: arginino hidrochloridas, izoleucinas, trinatrio citratas dihidratas, glicinas, lizino hidrochloridas, polisorbato 80, vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Žr. 2 skyrių „CEVENFACTA sudėtyje yra natrio“.

Milteliuose injekciniam tirpalui yra: 1 mg/flakone (atitinka 45 KTV/flakone), 2 mg/flakone (atitinka 90 KTV/flakone), 5 mg/flakone (atitinka 225 KTV/flakone).

Po paruošimo, tirpalo koncentracija yra maždaug 1 mg/ml (45 KTV/ml) eptakogo beta (aktyvinto).
1 KTV lygus 1000 TV (tarptautinių vienetų).

CEVENFACTA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Miltelių flakone yra balti arba beveik balti liofilizuoti milteliai, o tirpikliu užpildytame švirkšte yra skaidrus ir bespalvis tirpalas. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek nepermatomas.

Kiekvienoje CEVENFACTA pakuotėje yra:

- 1 stiklinis flakonas su milteliais injekciniam tirpalui,
- 1 sterilus flakono adapteris tirpinimui su 5 µm filtru,
- 1 injekciniu vandeniu užpildytas švirkštas,
- 1 stūmoklio strypas ir atbulinės eigos stabdis.

Pakuotės dydžiai: 1 mg (45 KTV), 2 mg (90 KTV) ir 5 mg (225 KTV).

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Šis lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Šį lapelį visomis ES/EEE kalbomis galima rasti Europos vaistų agentūros svetainėje.

NAUDOJIMO INSTRUKCIJA:

ATIDŽIAI PERSKAITYKITE ŠIAS INSTRUKCIJAS, PRIEŠ PRADĖDAMI VARTOTI CEVENFACTA

CEVENFACTA tiekiamas miltelių pavidalu. Prieš injekciją jį reikia paruošti (ištirpinti) švirkšte esančiame tirpiklyje. Tirpiklis yra injekcinis vanduo. Paruoštą CEVENFACTA reikia suleisti į veną (vartoti tik į veną).

Šiame rinkinyje yra įranga, reikalinga šiam vaistui paruošti. Vaistui suleisti po paruošimo reikalingos papildomos priemonės. Šias priemones suteiks Jūsų sveikatos priežiūros specialistas (pvz., vaistininkas arba hemofilijos gydymo centras).

Pirmą kartą vartojant CEVENFACTA, gydytojas arba slaugytoja parodys Jums ir (arba) Jūsų slaugytojui, kaip paruošti ir suleisti CEVENFACTA. Nenaudokite šio rinkinio be tinkamo sveikatos priežiūros specialisto arba hemofilijos gydymo centro apmokyto specialisto.

Naudokite švarius ir užkrato neturinčius (aseptiškus) metodus ruošdami ir leisdami vaistą.

Jūsų CEVENFACTA rinkinį sudaro:

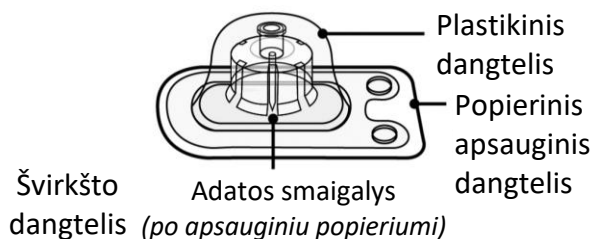
- 1 stiklinis flakonas su milteliais injekciniam tirpalui
- 1 sterilus flakono adapteris tirpinimui su 5 µm filtru
- 1 užpildytas švirkštas injekcinio vandens
- 1 stūmoklio strypas ir atbulinės eigos stabdis

Miltelių flakonas

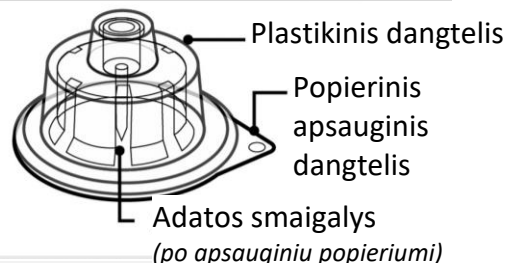


Flakono adapteriai* ir pakuotė

1 mg ir 2 mg flakono adapteris



5 mg flakono adapteris

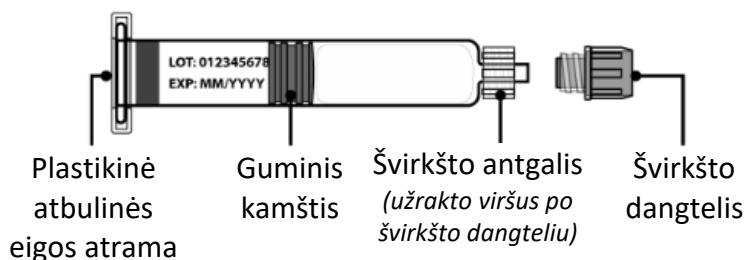


***PASTABA: Jūsų CEVENFACTA rinkinyje bus tik vienas flakono adapteris.**

Švirkšto stūmoklio strypas

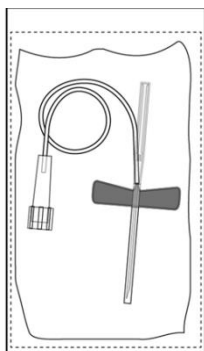


Užpildytas švirkštas su tirpikliu



Jums taip pat reikės sterilaus injekcijos rinkinio (vamzdelio ir drugelio adatos), sterilaus plastikinio švirkšto, sterilių alkoholiu suvilgytų tamponų ir aštrių atliekų talpyklės, atitinkančios vietinius galiojančius reglamentus ir standartus. **Šios priemonės neįtrauktos į CEVENFACTA pakuotę.** Šias papildomas priemones suteiks Jūsų sveikatos priežiūros specialistas (pvz., vaistininkas arba hemofilijos gydymo centras).

Infuzijos rinkinys



Plastikinis švirkštas



Alkoholiu suvilgytas tamponas



Aštrių atliekų talpyklė



1) Surinkite įrangą ir paruoškite flakoną

- Išimkite tiek CEVENFACTA rinkinių, kurių reikia, kad užpildytumėte paskirtą dozę, sterilių injekcijų rinkinį (nepridedamas) ir alkoholiu suvilgytą tamponą (nepridedamas).

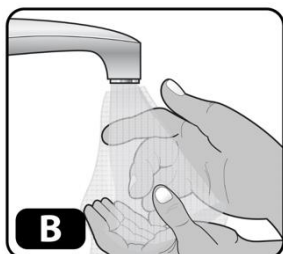
Nenaudokite rinkinio, jei pažeistas sandariklis arba įtariate, kad rinkinys užterštas. Vietoj to naudokite naują rinkinį.

- Patikrinkite tinkamumo laiką rinkinio šone (pav. A).

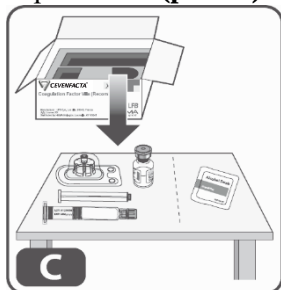
Nenaudokite, jei pasibaigė tinkamumo laikas.



- Patikrinkite pakuotės pavadinimą, stiprumą ir spalvą, kad įsitikintumėte, jog joje yra tinkamas vaistas (1 mg pakuotė geltona, 2 mg pakuotė žalia ir 5 mg pakuotė violetinė).
- Prieš pradėdami ruošti CEVENFACTA, nuvalykite lygų paviršių.
- Nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu ir nusauskite švariu rankšluosčiu arba išdžiovinkite oru (**pav. B**).



- Išimkite vieno rinkinio turinį ir vieną alkoholiu suvilgytą tamponą. Padėkite daiktus ant švaraus paviršiaus (**pav. C**).



- Patikrinkite visą rinkinio turinį. Įsitinkite, kad kiekviename flakone yra atitinkamos spalvos švirkštas.

Nenaudokite turinio, jei jis buvo numestas arba pažeistas. Vietoj to naudokite naują rinkinį.

- Jei rinkinys dar nėra kambario temperatūros, sušildykite flakoną ir užpildytą švirkštą iki kambario temperatūros. Tai galite padaryti laikydami juos rankose, kol jie taps šilti kaip Jūsų rankos.

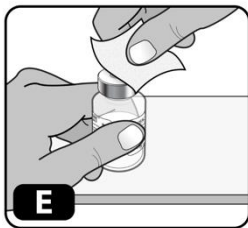
Nešildykite flakono ir užpildyto švirkšto jokių kitų pašildymo būdo.

- Nuimkite plastikinį dangtelį nuo flakono (**pav. D**).

Jei plastikinis dangtelis atsilaisvinęs arba jo nėra, flakono nenaudokite.



- Nuvalykite guminį kamštį alkoholiu suvilgytu tamponu (**pav. E**) ir leiskite jam kelias sekundes išdžiūti, kad įsitikintumėte, jog jame nėra kuo daugiau mikrobų.

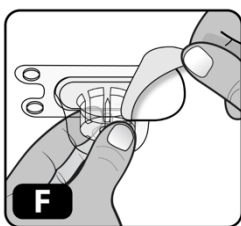


- Nuvalę tamponu, **nelieskite guminio kamščio pirštais ir neleiskite jam liesti jokių kitų objektų**, kol nepritvirtinsite flakono adapterio, nes gali pernešti mikrobus.

2) Prijunkite flakono adapterį

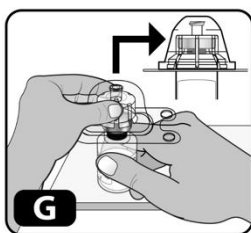
- Nuimkite apsauginį popierinį dangtelį nuo flakono adapterio pakuotės (**pav. F**).

Jei apsauginis popierinis dangtelis nėra visiškai uždarytas arba sulūžęs, nenaudokite flakono adapterio.

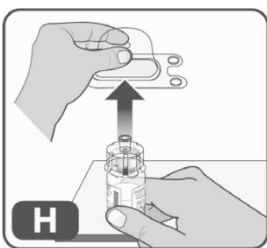


Neišimkite flakono adapterio iš apsauginio dangtelio pirštais. Jei paliesite flakono adapterio smaigalį, galite pirštais pernešti mikrobus ant smaigalio.

- Viena ranka laikykite flakoną ant švaraus lygaus paviršiaus, kita ranka uždėkite plastikinį dangtelį (su flakono adapteriu viduje) tiesiai virš flakono, adapterio smaigalys turi sutapti su pilko guminio kamščio viduriu.
- Tvirtai paspauskite žemyn plastikinį dangtelį, kad flakono adapterio smaigalys prasiskverbtų pro guminį kamštį (galite išgirsti / matyti, kad jis užsifiksuoja) (**pav. G**).



- Lengvai suspauskite plastikinį dangtelį ir pakelkite jį nuo flakono adapterio (**pav. H**).



Kai nuimsite plastikinį dangtelį, nelieskite flakono adapterio viršaus, kad išvengtumėte mikrobu pernešimo nuo pirštų.

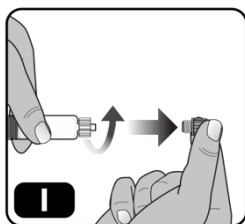
PASTABA: 5 mg flakono adapteris gali neprisiglausti iki galo prie flakono, tačiau jis visiškai veiks. Kaip minėta anksčiau, jūsų CEVENFACTA rinkinyje bus tik vienas flakono adapteris: tinkamas komplekte esančiam flakonui.

3) Pritvirtinkite iš anksto užpildytą švirkštą ir įstatykite stūmoklio strypą

- Nuimkite švirkšto dangtelį nuo užpildyto švirkšto viena ranka laikydami už švirkšto korpuso, o kita ranka atsukite švirkšto dangtelį (pasukite į kairę) (**pav. I**).

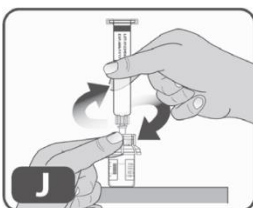
Nelieskite švirkšto antgalio po švirkšto dangteliu, kad išvengtumėte mikrobų pernešimo nuo pirštų.

Nenaudokite užpildyto švirkšto, jei švirkšto dangtelis yra laisvas arba jo nėra.

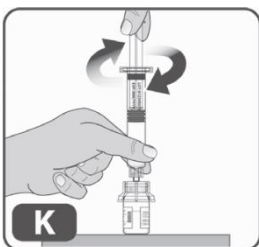


- Laikykite flakoną už adapterio kraštų, tada keletą kartų prisukite užpildytą švirkštą (pasukite į dešinę), kol jis pradės veržtis (**pav. J**).

Būkite atsargūs ir neperveržkite, nes vėliau turėsite išimti švirkštą.



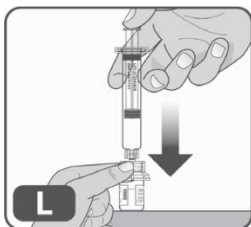
- Norėdami pritvirtinti stūmoklio kotą, laikykite jį už plataus viršutinio galo, o kita ranka už švirkšto korpuso.
- Įkiškite stūmoklio strypą į švirkštą, tada pasukite kelis apsisukimus (pasukite į dešinę), kad stūmoklio strypas būtų pritvirtintas prie pilko guminio kamščio švirkšte (**pav. K**).



4) Flakone sumaišykite vaistinį preparatą

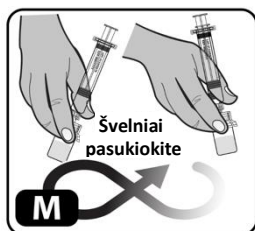
- Labai lėtai nuspauskite stūmoklio kotą žemyn iki švirkšto dugno, kad visas skystis iš švirkšto patektų į flakoną (**pav. L**).

Nespauskite per greitai, nes flakone gali susidaryti putų ir oro perteklius.



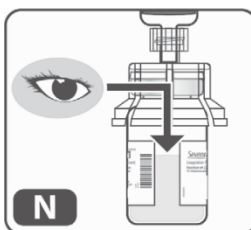
- Flakoną švelniai pasukiokite arba sukite tarp rankų, kol visi milteliai ištirps (**pav. M**).

Nekratykite flakono, nes susidaro putos ir oras.



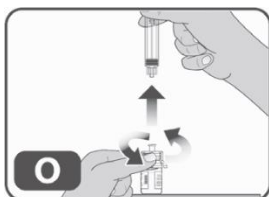
- Patikrinkite sumaišytą tirpalą (**pav. N**). Jis turi būti skaidrus arba šiek tiek nepermatomas. Visi milteliai turi būti ištirpinti taip, kad skystyje neplaukiotų dalelių.

Nenaudokite vaisto, jei sumaišius skystyje yra dalelių arba jis drumstas. Pradėkite nuo naujo rinkinio.



5) Nuimkite tuščią švirkštą nuo flakono adapterio

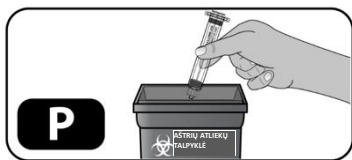
- Netraukdami jokio vaisto atgal į švirkštą, atsukite švirkštą nuo flakono adapterio (pasukite į kairę), kol jis visiškai atsiskirs (**pav. O**).



- Išmeskite tuščią švirkštą į patvirtintą aštrių atliekų talpyklę (**pav. P**).

Nenuimkite flakono adapterio.

Nelieskite flakono adapterio fiksatoriaus viršaus. Jei paliesite šį viršų, galite nuo pirštų pernešti mikrobus.



6) Sumaišykite papildomą (-ius) flakoną (-us) ir suleiskite dozę

- Jei dozei reikia daugiau nei vieno flakono, pakartokite aukščiau nurodytus veiksmus su papildomais rinkiniais, kol pasieksite reikiamą dozę.
- Ištraukite skystą vaistą iš flakono (-ų), naudojant pateiktą sterilų švirkštą, kuris yra pakankamai didelis, kad tilptų paskirtą dozę.
- CEVENFACTA turi būti suvartotas per 4 valandas po paruošimo (**pav. Q**).

Nevartokite, jei nuo paruošimo praėjo daugiau nei 4 valandos.



- CEVENFACTA galima suleisti kaip injekciją į veną per 2 minutes arba greičiau, pagal instrukcijas, kurias nurodė jūsų sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas.

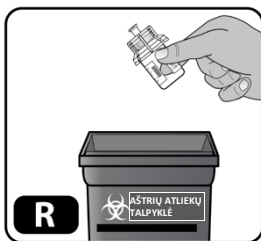
7) Išmeskite tuščią (-ius) vaisto flakoną (-us)

- Ištirpinus ir suleidus vaistą, saugiai išmeskite flakoną su pritvirtintu flakono adapteriu, injekcinį švirkštą ir visas kitas atliekas į patvirtintą aštrių atliekų talpyklę (**pav. R**).

Neišmeskite su įprastomis buitinėmis atliekomis.

Prieš išmesdami, neardykite flakono ir flakono adapterio.

Nenaudokite pakartotinai jokių rinkinio komponentų.



Laikykites galiojančių vietinių taisyklių ir standartų, kaip tinkamai išmesti aštrių atliekų talpyklę.

Laikymas

CEVENFACTA tiekiamas rinkinyje, kuris turi būti laikomas kambario temperatūroje žemiau nei 30°C.

Neatidarykite rinkinio turinio, kol nesate pasiruošę jo naudoti.

Paruošto CEVENFACTA tirpalo negalima užšaldyti laikyti švirkštuose.

Saugokite, kad paruoštas CEVENFACTA tirpalas nepatektų į tiesioginę šviesą.

Svarbi informacija

CEVENFACTA skirtas vartoti tik į veną (intraveninėms injekcijoms). Negalima leisti jokių kitų būdu –po oda arba į raumenis.

Jei kyla problemų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.