

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá liekovka obsahuje nominálne 1 mg eptakogu beta (aktivovaný) (45 KIU/liekovka), čo po rekonštitúcii s 1,1 ml vody na injekciu zodpovedá koncentrácii približne 1 mg/ml (45 KIU/ml).

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá liekovka obsahuje nominálne 2 mg eptakogu beta (aktivovaný) (90 KIU/liekovka), čo po rekonštitúcii s 2,2 ml vody na injekciu zodpovedá koncentrácii približne 1 mg/ml (45 KIU/ml).

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá liekovka obsahuje nominálne 5 mg eptakogu beta (aktivovaný) (225 KIU/liekovka), čo po rekonštitúcii s 5,2 ml vody na injekciu zodpovedá koncentrácii približne 1 mg/ml (45 KIU/ml).

Potencia (IU) sa stanovuje pomocou vyšetrenia zrážanlivosti. 1 KIU zodpovedá 1 000 IU (medzinárodných jednotiek).

Eptakog beta (aktivovaný) je rekombinantný koagulačný faktor VIIa (rFVIIa) s molekulárnou hmotnosťou približne 50 000 Daltonov, ktorý sa produkuje z mlieka králikov pomocou rekombinantnej DNA technológie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.
Rozpúšťadlo: číry, bezfarebný roztok.

Roztok má hodnotu pH približne 6. Osmolalita je približne 290 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CEVENFACTA je indikovaný na liečbu krvácajúcich epizód a na prevenciu krvácania u dospelých a dospievajúcich (od 12 rokov) pred podstúpením operácie alebo invazívnych procedúr u nasledujúcich skupín pacientov:

Pacienti s vrodenou hemofiiliou

- u pacientov s vysokou odpoveďou na podanie inhibítorov koagulačných faktorov VIII alebo IX (t. j. ≥ 5 Bethesda jednotiek (BU))
- u pacientov s vrodenou hemofiiliou s nízkou titráciou inhibítorov ($BU < 5$), u ktorých sa očakáva vysoká anamnestická odpoveď na podanie faktoru VIII alebo faktoru IX alebo u ktorých sa očakáva, že budú refraktérni na zvýšené dávky FVIII alebo FIX.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať a musí prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofílie a/alebo poruchami krvácania.

Dávkovanie

Dávkovanie a trvanie liečby závisí od miesta a závažnosti krvácania a druhu operácie/zákroku, potreby urgentnej hemostázy, frekvencie podávania a známej odpovede pacienta na bypassové lieky obsahujúce FVIIa počas predchádzajúcich krvávacích príhod.

Výsledky laboratórnych koagulačných testov (protrombínový čas (PT)/medzinárodný normalizovaný pomer (INR), aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (APTT), koagulačná aktivita FVII (koagulačný čas) (FVII:C)) nemusia nevyhnutne korelovať s hemostatickou účinnosťou tohto lieku alebo predikovať jej účinnosť.

Dávkovanie, frekvencia a trvanie liečby liekom CEVENFACTA závisí od hodnotenia klinickej odpovede a hemostázy pacienta.

Maximálne tolerované dávky neboli pre tento liek stanové a kumulatívne dávky prevyšujúce 1 025 $\mu\text{g/kg}$ neboli skúmané.

Liečba krvávacích epizód

Liečbu týmto liekom je potrebné začať čo najskôr po výskyte krvácavej príhody.

Odporúčaná počiatočná dávka sa musí upraviť podľa kritérií uvedených v tabuľke 1.

Pri miernych až stredne závažných krvávacích epizódach nemá trvanie domácej liečby prekročiť 24 hodín. O pokračovaní v domácej liečbe sa môže uvažovať len po konzultácii s centrom pre liečbu hemofílie.

Ak sa v domácom prostredí vyskytnú znaky alebo príznaky silného krvácania, je potrebné, aby pacienti ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť. Aby nedošlo k oneskoreniu liečby, dovtedy je doma možné podať počiatočnú dávku.

Vo všetkých prípadoch, ak sa nedosiahne adekvátna hemostatická odpoveď (napr. do 24 hodín od prvého podania lieku CEVENFACTA na mierne či stredne závažné krvácavé epizódy), je potrebné zvážiť iné spôsoby liečby.

Tabuľka 1: Dávkovanie na liečbu krvávacích epizód

Druh krvácania	Odporúčaná režim dávkovania	Trvanie liečby
Mierne a stredne závažné Kĺby, povrchové svaly, mäkké tkanivá a sliznice.	Dávka 75 $\mu\text{g/kg}$ opakované každé 3 hodiny až do dosiahnutia hemostázy. alebo počiatočná dávka 225 $\mu\text{g/kg}$. Ak nie je hemostáza dosiahnutá do 9 hodín, možno podať ďalšie 75	Pokračovanie liečby na podporu hojenia a na prevenciu opakovaného výskytu krvácania po hemostáze na udržiavanie hemostatickej zátky.

	µg/kg dávky každé 3 hodiny podľa potreby na dosiahnutie hemostázy. Pri stanovovaní počiatočnej dávky tohto lieku je potrebné zvážiť tieto faktory: • závažnosť a miesto krvácania a potreba urgentnej hemostázy • frekvenciu podávania • známou odpoveď pacienta na bypassové lieky obsahujúce FVIIa počas predchádzajúcich krvácajúcich príhod	Trvanie liečby závisí od miesta a závažnosti krvácania.
Závažné Život alebo končatinu ohrozujúce krvácanie m. iliopsoas a hlboko uložených svalov s neurovaskulárnym poškodením, retroperitonálne, vnútrolebečné alebo gastrointestinálne krvácanie.	počiatočná dávka 225 µg/kg, po ktorej v prípade potreby nasleduje o 6 hodín dávka 75 µg/kg každé 2 hodiny až do dosiahnutia hemostázy. Následné dávkovanie: Po dosiahnutí hemostázy sa rozhodnutie o dávke má opierať o klinické posúdenie a druh krvácania s ohľadom na relevantné upozornenia a opatrenia (pozri časť 4.4).	Pokračovanie liečby na podporu hojenia a na prevenciu opakovaného výskytu krvácania. Trvanie liečby závisí od miesta a závažnosti krvácania a použitia inej prokoagulačnej liečby.

V klinickej štúdii PerSept 1 boli získané obmedzené skúsenosti o závažnom krvácaní.

Prevenia krvácania počas chirurgických zákrokov a invazívnych procedúr

Dávkovanie lieku CEVENFACTA na prevenciu krvácania počas chirurgických zákrokov a invazívnych procedúr (perioperačný manažment) je uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Dávkovanie na perioperačný manažment krvácania

Druh chirurgického zákroku	Odporúčaný režim dávkovania	Trvanie liečby
Malý Zahrňuje nekomplikovanú extrakciu zuba, aplikáciu periférneho intravenózneho katétra, katétra s portom Port-a-Cath atď.	Počiatočná dávka: 75 µg/kg bezprostredne pred operáciou alebo začatím invazívnej procedúry a potom Následujúce dávky: 75 µg/kg opakované každé 2 hodiny počas prvých 48 hodín od počiatočnej dávky.	Pri väčšine drobných chirurgických zákrokov má liečba na dosiahnutie hemostázy trvať 48 hodín. Na základe rozhodnutia lekára možno tento liek podávať menej často ako každé 2 hodiny a/alebo kratšie ako 48 hodín.
Veľký	Predoperačné a operačné dávky: 200 µg/kg bezprostredne pred operáciou a následne 75 µg/kg každé 2 hodiny počas trvania operácie.	Tento liek sa má podávať najmenej 5 dní po operácii (120 hodín) a tak dlho, ako je to potrebné na dosiahnutie hemostázy

	Môžu byť podané nasledujúce pooperačné dávky: • počas prvých 48 hodín: 75 µg/kg každé 2 hodiny • 3. až 4. deň: 75 µg/kg každé 2 až 4 hodiny • 5. až 6. deň: 75 µg/kg každé 2 až 6 hodín • 7. až 10. deň: 75 µg/kg každé 2 až 8 hodín • od 11. dňa: 75 µg/kg každé 2 až 12 hodín Dávkovanie a intervaly dávkovania môže upraviť lekár na základe klinického posúdenia a známej odpovede pacienta na bypassové lieky obsahujúce FVIIa. Po operácii sa CEVENFACTA (75 µg/kg) odporúča aj pred odstraňovaním drénov alebo stehov alebo fyzioterapiou.	a na podporu hojenia rany.
--	---	----------------------------

Je potrebné starostlivé sledovanie na skoré zachytenie možných pooperačných krvácaných príhod, ktoré môžu vyžadovať úpravu intervalov dávkovania.

Osobitné populácie

Režim dávkovania pre starších pacientov a pacientov s poškodením obličiek alebo pečene doteraz nebol stanovený (pozri časť 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Účinnosť lieku CEVENFACTA u detí do 12 rokov nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

V súlade s odporúčaniami Európskej liekovej agentúry neexistuje relevantné použitie lieku CEVENFACTA na liečbu vrodenej hemofilie v pediatrickej populácii od narodenia do menej ako 6 mesiacov.

Spôsob podávania

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Podávajú sa ako intravenóznou bolusovú injekciu po dobu 2 minút alebo menej.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Precitlivenosť na králiky alebo králičie proteíny.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Trombóza

Existujú obmedzené údaje o bezpečnosti tohto liekov u pacientov s anamnézou artériovej alebo venóznej tromboembolickej poruchy, pretože títo pacienti neboli zahrnutí do klinických štúdií s liekom CEVENFACTA. Tieto reakcie boli hlásené v klinických štúdiách s eptakogom alfa a aPCC/PCC (aktivovaný alebo neaktivovaný protrombínový komplex) a v rámci dohľadu po uvedení na trh.

Pri použití tohto lieku môže byť zvýšené riziko tromboembolických príhod u týchto skupín pacientov:

- vrodená alebo získaná hemofília v anamnéze, pri súčasnej liečbe prostredníctvom aPCC/PCC alebo iných hemostatických látok (pozri časť 4.5),
- ateroskleróza, koronárna choroba srdca, cerebrovaskulárne ochorenie, crush syndróm, septikémia alebo tromboembolizmus v anamnéze.

Pacientov dostávajúcich tento liek je potrebné sledovať ohľadom výskytu znakov a príznakov aktivácie koagulačného systému alebo trombózy. Ak laboratórne vyšetrenia potvrdia intravaskulárnu koaguláciu alebo prítomnosť klinickej trombózy, v závislosti od stavu pacienta sa musí znížiť dávka tohto lieku alebo sa musí zastaviť liečba.

Reakcie z precitlivenosti

Pri tomto lieku sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie. Medzi príznaky patrí žihľavka, svrbenie, vyrážka, ťažkosti s dýchaním, opuch úst a hrdla, tlak na hrudi, sipot, závraty, mdloby a nízky krvný tlak. V prípade výskytu reakcie z precitlivenosti je potrebné liečbu ukončiť a okamžite vyhľadať lekársku starostlivosť.

Pacienti so známou precitlivenosťou na kazeín sprostredkovanou IgE môžu mať vyššie riziko reakcií z precitlivenosti. Ak sa vyskytnú znaky alebo príznaky precitlivenosti, liečba sa musí ukončiť. Následná liečba týmto liekom sa musí opierať o dôkladné zváženie prínosu a rizík.

Neutralizačné protilátky

Pri použití tohto lieku sa môžu vyskytnúť neutralizačné protilátky. Ak výsledkom liečby týmto liekom nie je adekvátna hemostáza, podozrením na možnú príčinu je vývoj neutralizačných protilátok a, ak na to existuje klinická indikácia, má sa vykonať test.

Neutralizačné protilátky proti iným liekom obsahujúcim faktor VIIa boli pozorované u pacientov s vrodeným deficitom faktora VII – neschválená indikácia pre eptakog beta (aktivovaný).

Starší pacienti

Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u starších pacientov nebola doteraz stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Pacienti s poškodením obličiek alebo pečene

Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u pacientov s poškodením obličiek alebo pečene nebola doteraz stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na injekciu, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

S týmto liekom sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

Klinické skúsenosti s farmakologickým použitím iných liekov obsahujúcich FVII poukazujú na zvýšené riziko trombotických príhod pri súčasnom použití s koncentrátmi aktivovaného protrombínového komplexu. (pozri časť 4.4).

Na základe predklinickej štúdie s eptakogom alfa sa neodporúča ani kombinácia s rFVIIa a rFXIII. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o interakcii medzi rekombinantným faktorom VIIa a rFXIII.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití eptakogu beta (aktivovaného) u gravidných žien.

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu tohto lieku počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eptakog beta (aktivovaný) vylučuje do ľudského materského mlieka. Neboli uskutočnené žiadne štúdie posudzujúce vplyv eptakogu beta (aktivovaného) na tvorbu mlieka alebo jeho prítomnosti v materskom mlieku. Je potrebné prijať rozhodnutie o pokračovaní v dojčení alebo ukončení/pozastavení liečby liekom CEVENFACTA so zohľadnením prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na fertilitu samcov. Údaje ohľadom ľudskej fertility nie sú dostupné. Vplyv eptakogu beta (aktivovaného) na mužskú a ženskú fertilitu teda nie je známy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liečivo eptakog beta (aktivovaný) môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní liečiva eptakog beta (aktivovaný) sa môžu vyskytnúť závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkovo dostalo aspoň jednu dávku eptakogu beta (aktivovaného) 103 pacientov. Celková bezpečnostná populácia, použitá na integrovanú analýzu (pozri tabuľku 3), pozostávala zo 75 jedinečných pacientov v štyroch klinických štúdiách, ktorí boli vystavení 3 418 injekciám v rámci 1 117 epizód liečby. Medzi najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami bola bolesť v mieste podania infúzie (1,3 %), hematóm v mieste podania infúzie (1,3 %), pooperačný hematóm (1,3 %), reakcie súvisiace s infúziou (1,3%), zvýšenie telesnej teploty (1,3 %), závraty (1,3%) a bolesť hlavy (1,3%). Ďalších 28 pacientov dostalo jednorazovú intravenóznú bolusovú injekciu s eptakogom beta (aktivovaným) v piatej klinickej štúdii (štúdia LFB-FVIIA-009-19): súhrn údajov o bezpečnosti zo štúdie LFB-FVIIA-009-19 je uvedený nižšie.

Pediatrická populácia

Zo 75 pacientov zaradených do integrovanej analýzy bezpečnosti bolo 34 dospievajúcich a detí: 13 (17 %) bolo vo veku <6 rokov, 15 (20 %) bolo vo veku od 6 do 12 a 6 pacientov (8 %) bolo vo veku < 18 rokov.

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí je rovnaká ako u dospelých.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tejto časti boli použité tieto kategórie frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej frekvenčnej skupiny sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie zo spoločnej databázy klinických skúšaní

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie (preferovaný názov)	Frekvencia
Poruchy nervového systému	závraty	časté
	bolesť hlavy	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť v mieste podania injekcie	časté
	hematóm v mieste podania injekcie	časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie telesnej teploty	časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	pooperačný hematóm	časté
	reakcia súvisiaca s injekciou	časté

V štúdií LFB-FVIIa-009-19 bola iba jedna mierna epizóda bolesti hlavy (v skupine s dávkou 75 µg/kg) vyhodnotená ako súvisiaca s eptakogom beta (aktivovaným) a vyriešila sa do konca štúdie. Nevyskytli sa žiadne závažné nežiaduce reakcie.

Celkové údaje o bezpečnosti z štúdie 009-19 nezmenili vyššie uvedený bezpečnostný profil lieku CEVENFACTA.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Imunogenicitá

V spoločných údajoch o bezpečnosti z troch hlavných klinických štúdií malo 5 z 60 pacientov pozitívne počiatkové laboratórne výsledky (pred expozíciou lieku) na protilátky proti lieku CEVENFACTA a pri následných kontrolných návštevách. Dvaja pacienti mali prechodné protilátky proti lieku CEVENFACTA s dodatočným testom na potvrdenie protilátok proti lieku CEVENFACTA, ktoré boli potvrdené ako neneutralizačné protilátky.

Počas liečby týmto liekom sa u žiadneho pacienta nevytvorili protilátky proti proteínu z králičieho mlieka, no ako pri všetkých terapeutických proteínoch, existuje tu potenciál imunogenicity.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Z klinických štúdií nepochádzajú žiadne skúsenosti s predávkovaním.

Dávkovanie nemá byť úmyselne zvyšované nad odporúčané dávky vzhľadom na absenciu údajov o možnom spôsobe dodatočného rizika.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Koagulačné faktory, ATC kód: B02BD08

Mechanizmus účinku

Za normálnych podmienok je FVIIa faktor spúšťajúci koaguláciu po interakcii s tkanivovým faktorom (TF) na povrchu bunky. Po vytvorení komplexu sa aktivuje najmä premena faktora X na faktor Xa

a tiež faktora IX na faktor IXa. Aktivácia premeny faktora X na faktor Xa spúšťa spoločnú dráhu koagulačnej kaskády, pri ktorej sa aktivuje premena protrombínu na trombín s následnou konverziou fibrinogénu na fibrín vytvárajúci hemostatickú zátku, čím sa dosahuje tvorba zrážania v mieste krvácania (hemostáza). Táto reakcia je niekoľkonásobne amplifikovaná pri prítomnosti faktora VIII a faktora IX. U pacientov s hemofíliou A a B molekuly faktora VIII a faktora IX absentujú alebo nie sú funkčné, čo bráni amplifikácii koagulácie. To vedie k oslabujúcemu krvácaniu, ktoré môže niekedy byť život ohrozujúce.

U týchto pacientov faktor FVIIa aktivuje koaguláciu prostredníctvom prirodzeného mechanizmu, závislého od TF. Potrebné terapeutické dávky na dosiahnutie hemostázy prostredníctvom FVIIa sú však oveľa vyššie ako je normálna obehová koncentrácia FVII(a). Prítomnosť týchto supranaturálnych dávok FVIIa ovplyvňuje ďalšie dve koagulačné dráhy.

Druhá, od TF nezávislá koagulačná dráha, podobne ako tá závislá od TF, vedie režim účinku k tvorbe FXa na povrchu aktivovaných krvných doštičiek bez potreby TF na ukotvenie FVIIa na povrchu bunky a modifikáciu jej štruktúry. Okrem toho, použitie vysokých dávok FVIIa tiež znižuje prirodzenú a konštantnú inhibíciu FVIIa prostredníctvom zymogénu FVII.

V tretej dráhe FVIIa pôsobí s aktivovaným proteínom C (aPC) prostredníctvom väzby na receptor endoteliálneho proteínu C (EPCR). FVIIa teda demoduluje antikoaguláciu obmedzením štiepenia faktora Va, kofaktora Xa, prostredníctvom aPC.

Kombinácia týchto troch dráh umožňuje faktoru FVIIa obísť potrebu faktora FVIIIa alebo FIXa a obnoviť hemostázu pri ich absencii či dokonca pri prítomnosti inhibítorov.

Farmakodynamické účinky

Laboratórne vyšetrenie koagulácie nemusí nevyhnutne korelovať s hemostatickou účinnosťou tohto lieku alebo ju predikovať.

Vo fáze Ib klinickej štúdie tento liek preukázal farmakodynamický účinok závislý na dávke a koncentrácii na koagulačný systém vrátane skrátenia času aPTT a PT a zvýšil výsledok test generácie trombínu (TGT) pri doštičkách a maximálnej pevnosti trombozrazeniny (tromboelastometria na základe fibrínu).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť tohto lieku bola hodnotená v troch klinických štúdiách fázy III s celkovým počtom 60 mužských pacientov s vrodenu hemofíliou A alebo B s inhibítormi. V týchto troch štúdiách bola tiež hodnotená bezpečnosť tohto lieku vo fáze Ib (15 pacientov) a v dodatočnej klinickej štúdii s hlavným cieľom farmakokinetického hodnotenia (28 pacientov) s celkovým počtom 103 jedinečných mužských pacientov s vrodenu hemofíliou A alebo B s inhibítormi.

Účinnosť v liečbe krvácania u dospelých a dospievajúcich:

PerSept 1 bola fáza III, multicentrická, otvorená, randomizovaná, skrížená štúdia s dvomi počiatočnými režimami dávky. Celkovými cieľmi tejto štúdie bolo hodnotiť bezpečnosť a účinnosť týchto dvoch režimov dávky tohto lieku naprieč všetkými druhmi závažnosti krvávacích epizód (mierne, stredne závažné a závažné) a hodnotenie farmakokinetiky. Na základe protokolu štúdie boli zaradení pacienti ≥ 12 rokov (do 75 rokov, vrátane) s vrodenu hemofíliou A alebo B s inhibítormi faktorov FVIII alebo FIX (hranica pre pozitívny test na inhibítor bola stanovená na 5 BU).

Pacienti, ktorí splnili všetky kritéria pre zaradenie, boli randomizovaní do skupín s liečebným režimom začínajúcim dávkou 75 $\mu\text{g/kg}$ alebo 225 $\mu\text{g/kg}$ tohto lieku.

Dvadsaťsedem dospelých a dospievajúcich pacientov (≥ 12 rokov do menej ako 65 rokov veku) boli zahrnutí a hodnotení na liečbu 468 krvávacích epizód s mediánom 12 krvávacích epizód na jedného pacienta.

Výsledky analýzy pomeru úspešne liečených krvávacích epizód s dobrou alebo vynikajúcou odpoveďou (pomocou štvorbodovej hodnotiacej škály) bez ohľadu na závažnosť 12 hodín po podaní počiatočnej dávky tohto lieku (primárny ukazovateľ účinnosti), v ktorej boli chýbajúce odpovede hodnotené ako zlyhania, sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Pomer krvávacích epizód s dobrou alebo vynikajúcou odpoveďou, bez ohľadu na závažnosť, 12 hodín po podaní počiatočnej dávky lieku CEVENFACTA (liečená populácia) – Chýbajúce odpovede boli hodnotené ako zlyhanie – Štúdia PerSept 1

	Počiatočný režim dávky v čase krvácavej epizódy		Celkom (N=27)
	75 µg/kg (N=25)	225 µg/kg (N=25)	
Počet krvávacích epizód	252	216	468
Počet úspechov	204 (81,0 %)	195 (90,3%)	399 (85,3 %)
Počet zlyhaní	48 (19,0 %)	21 (9,7%)	69 (14,7 %)
Pomer úspešnosti [95% CI]	0,810 [0,709, 0,910]	0,903 [0,829, 0,977]	0,853 [0,770, 0,935]
Hodnota p ¹	<0,001	<0,001	<0,001

Skratka: CI = interval spoľahlivosti.

Poznámka: Tabuľka vrstvená podľa režimu dávky v čase krvácavej epizódy. Pacienti, ktorí absolvovali fázu A bez akýkoľvek obáv ohľadom bezpečnosti začali s fázou B v tom istom liečebnom režime s liekom CEVENFACTA do ktorého boli randomizovaní pre fázu A (75 µg/kg alebo 225 µg/kg). Potom boli pacienti prevedení na druhý liečebný režim každých 12 týždňov až do konca štúdie.

¹ hodnota p z normálneho jednostranného aproximáčného testu $H_0: p \leq 0,55$, kde p je skutočný pomer úspešne liečených krvávacích epizód v 12 hodinách s úpravou korelácie medzi krvávacími epizódami daného pacienta. Test sa vykonal na úrovni 0,0125 (upravený z 0,025 na 0,0125 na zohľadnenie multiplicity testovania).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program na hodnotenie účinnosti rekombinantného faktora sedem v prospektívnych klinických štúdiách)

Okrem toho, v 24 hodinách bola väčšina krvávacích epizód hodnotená ako dobrá alebo vynikajúca – odpoveď bola 96,7 % [93,3 %, 100 %] a 99,5 % [98,6 %, 100 %] pre dávkové režimy 75 µg/kg a 225 µg/kg v tomto poradí. Medián času na dosiahnutie hodnotenia dobrá alebo vynikajúca odpoveď pacienta na krvávacú epizódu bola 5,98 hodiny pre dávkový režim 75 µg/kg a 3 hodiny pre dávkový režim 225 µg/kg.

Čo sa týka použitia lieku, bol potrebný medián 1 a 2 injekcií na liečbu krvácavej epizódy pre režimy dávky 225 a 75 µg/kg.

PerSept 2 bola fáza III, celosvetová, multicentrická, otvorená, randomizovaná, skrížená štúdia dvoch režimov počiatočnej dávky. Celkovými cieľmi tejto štúdie bolo posúdenie bezpečnosti a účinnosti dvoch režimov dávok tohto lieku naprieč všetkými druhmi závažnosti krvávacích epizód (mierne, stredne závažné a závažné) a hodnotenie farmakokinetiky. Na základe protokolu. Do štúdie boli zahrnutí pacienti <12 rokov s vrodennou hemofiliou A alebo B s inhibítormi FVIII alebo FIX (hranica pre pozitívny test na inhibítor bola stanovená na 5 BU).

Pacienti, ktorí splnili všetky kritéria pre zaradenie, boli randomizovaní do skupín s liečebným režimom začínajúcim dávkou 75 µg/kg alebo 225 µg/kg tohto lieku.

Do štúdie bolo zahrnutých dvadsaťpäť detí (od 11,3 mesiaca do <12 rokov), ktoré boli hodnotené v liečbe 549 krvávacích epizód s mediánom 17 krvávacích epizód na jedného pacienta.

Výsledky analýzy pomeru úspešne liečených krvávacích epizód s dobrou alebo vynikajúcou odpoveďou (pomocou štvorbodovej hodnotiacej škály) bez ohľadu na závažnosť 12 hodín po podaní počiatočnej dávky tohto lieku (primárny ukazovateľ účinnosti) pri hodnotení premeškaných hodnotení ako zlyhaní, sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Pomer krvávacích epizód s dobrou alebo vynikajúcou odpoveďou, bez ohľadu na závažnosť, 12 hodín po podaní počiatočnej dávky lieku CEVENFACTA (liečená populácia) – Štúdia PerSept 2

	Počiatočný režim dávky v čase krvácavej epizódy		Celkom (N=25)
	75 µg/kg (N=23)	225 µg/kg (N=24)	
Počet krvávacích epizód	239	310	549
Počet úspechov	158 (66,1 %)	190 (61,3 %)	348 (63,4 %)
Počet zlyhaní	81 (33,9 %)	120 (38,7 %)	201 (36,6 %)
Pomer úspešnosti [95 % CI]	0,661 [0,530, 0,792]	0,613 [0,487, 0,739]	0,644 [0,517, 0,751]
Hodnota p ¹	0,048	0,164	0,080

Poznámka: Tabuľka vrstvená podľa liečebného režimu v čase krvácavej epizódy. Pacienti, ktorí absolvovali fázu A bez akýkoľvek obáv ohľadom bezpečnosti začali s fázou B v tom istom liečebnom režime s liekom CEVENFACTA do ktorého boli randomizovaní pre fázu A (75 µg/kg alebo 225 µg/kg). Potom boli pacienti prevedení na druhý liečebný režim každých 12 týždňov až do konca štúdie.

¹ hodnota p z normálneho jednostranného aproximačného testu $H_0: p \leq 0,55$, kde p je skutočný pomer úspešne liečených miernych/strednej závažných/závažných krvávacích epizód v 12 hodinách s úpravou korelácie medzi krvávacími epizódami daného pacienta. Test sa vykonal na úrovni 0,0125 (upravený z 0,025 na 0,0125 na zohľadnenie multiplicity testovania).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program na hodnotenie účinnosti rekombinantného faktora sedem v prospektívnych klinických štúdiách)

Výsledky účinnosti sa pre štúdiu PerSept 2 považujú za bezvýsledné: primárny ukazovateľ účinnosti nebol splnený (t.j. objektívne výkonnostné kritérium (OPC) nebolo presiahnuté). Pozri časť 4.2.

Účinnosť v prevencii krvácania pri chirurgických zákrokoch a invazívnych procedúrach:

PerSept 3 bola fáza III, multicentrická, otvorená, randomizovaná štúdia s jedným ramenom, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u pacientov vo veku ≥ 6 mesiacov do ≤ 7 rokov s hemofiliou A alebo B s inhibítormi FVIII alebo FIX (hranica pre pozitívny test na inhibítor bola stanovená na 5 BU) a ktorí mali naplánovanú elektívnu chirurgickú alebo inú invazívnu procedúru. Do štúdie bolo zaradených 12 pacientov (6 do skupiny s malou chirurgickou procedúrou a 6 do skupiny s veľkou chirurgickou procedúrou).

Pre veľkú chirurgickú alebo invazívnu procedúru bola podaná liečba v počiatočnej bolusovej dávke 200 µg/kg počas ≤ 2 minútovej intravenózne iniekcii bezprostredne pred chirurgickým rezom alebo začiatkom invazívnej procedúry. Pre malú elektívnu chirurgickú alebo invazívnu procedúru bol tento liek podaný v počiatočnej bolusovej dávke 75 µg/kg počas ≤ 2 minútovej intravenózne iniekcii bezprostredne pred chirurgickým rezom alebo začiatkom invazívnej procedúry. Pri malej i veľkej procedúre sa podanie opakovalo vo frekvencii najmenej 2 hodín v dávke 75 µg/kg počas a po chirurgickej alebo invazívnej procedúre. Medián doby expozície bol 18 dní (veľké procedúry) a 2,2 dňa (malé procedúry).

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo percento chirurgických alebo iných invazívnych procedúr s dobrou alebo vynikajúcou odpoveďou na liečbu 48 (± 4) hodín po poslednom podaní tohto lieku na základe hodnotenia skúšajúceho. Toto hodnotenie sa opieralo o celok uskutočnených hodnotení pacienta v každom časovom bode a so zohľadnením intraoperatívneho hemostatického hodnotenia chirurga, počtu (intervencií z dôvodu) krvávacích epizód, exsudácie, krvných transfúzií a množstva použitého lieku. Primárna analýza sa opierala o nechýbajúce hodnotenia.

Šesť dospelých (do 56 rokov) a 6 pediatrických pacientov (1 dospievajúci (14-ročný) a 5 detí (vo veku od 2 do 9 rokov)) dostalo tento liek pre celkom 12 invazívnych procedúr, z ktorých bolo 6 veľkých a 6 malých. Štyria pacienti, ktorí sa predtým zúčastnili štúdie PerSept 1 (2 pacienti) a štúdie PerSept 2 (2 pacienti) boli zaradení do štúdie PerSept 3.

Z 12 vykonaných chirurgických výkonov bolo 9 (81,8 %) procedúr skúšajúcim vykázaných ako úspešne liečených (dobrá alebo vynikajúca odpoveď) 48 hodín po poslednom podaní tohto lieku, 2

(18,2 %) predstavovali zlyhanie (slabá odpoveď) a jedno hodnotenie bolo chýbajúce z dôvodu ukončenia účasti v štúdiu (odvolanie súhlasu) pred hodnotím po 48 hodinách.

Dve zlyhania liečby (slabá odpoveď) boli v skupine s veľkými chirurgickými procedúrami. Jedna z ich odpovedí bola zadaná ako „slabá“ pre ukončenie štúdie z dôvodu, že nežiaduce udalosti po začatí podávania skúšaného (TEAE) viedli k smrti (pooperačný hematóm do 2 dní po poslednej dávke tohto lieku so záchrannou liečbou proti krvácaniu do 52 hodín po poslednej dávke tohto lieku): išlo o pacienta, ktorý mal 1 deň po podaní lieku pooperačný hematóm a 3 dni po podaní lieku mal závažné gastrointestinálne krvácanie a závažnú anémiu zo straty krvi, čo v ten istý deň viedlo k smrti. Gastrointestinálne krvácanie a anémia zo straty krvi boli pôvodne hodnotené ako nepravdepodobne súvisiace a neskôr boli skúšajúcim aktualizované na pravdepodobne súvisiace s týmto liekom. Napokon po hodnotení nezávislého výboru pre monitorovanie údajov (Data Monitoring Committee – DMC) a opakovanom hodnotení kauzality predkladateľa bolo hodnotenie kauzality vyhodnotené ako „nesúvisiace“. Iné zlyhanie liečby vyžadovalo záchrannú liečbu v 7. pooperačný deň po čom bolo stanovené hodnotenie zlyhania liečby.

Intraoperačný hemostatický účinok bol hodnotený ako vynikajúci alebo dobrý pre všetkých 12 malých i veľkých chirurgických procedúr. Priemerná odhadovaná intraoperačná strata krvi bola nižšia v porovnaní s priemernom maximálnou predikovanou stratou krvi (pre pacienta bez poruchy krvácania, podstupujúceho tú istú procedúru) pre malé chirurgické procedúry (2,3 ml pre skutočnú intraoperatívnu a 4,2 ml pre maximálnu predikovanú) a veľké chirurgické procedúry (270,0 ml a 350,0 ml v tomto poradí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V klinickej štúdiu LFB-FVIIA-009-19 bolo uskutočnené farmakokinetické hodnotenie u 28 pacientov s hemofiliou A s alebo bez inhibítorov FVII (priemerný vek 37,2 (medián 15,1 (rozsah 19-70 rokov)), ktorí dostali jednorazovú dávku eptakogu beta (aktivovaného) (75 µg/kg alebo 225 µg/kg).

Tento liek preukázal porovnateľný farmakokinetický profil s inými rhFVIIa liekmi so zvýšením v plazmatických hladinách krátko po injekcii a následného bi-exponenciálneho poklesu z maximálnej koncentrácie na návrat k počiatkovej hodnote približne 8-12 hodín po podaní.

Údaje boli analyzované prostredníctvom nekompartmentovej analýzy (NCA). Výsledky farmakokinetickej analýzy po intravenóznom podaní jednorazovej bolusovej injekcie v dávke 75 µg/kg alebo 225 µg/kg tohto lieku u 28 dospelých pacientov sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Farmakokinetické parametre lieku CEVENFACTA(Geometrický priemer [CV%]) u dospelých

Parameter (Geometrický priemer (CV%))	C _{max} (ng/ml)	Klírens (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}= maximálna plazmatická koncentrácia, AUC_{0-inf}= plocha pod krivkou od času 0 do nekonečna, t_{1/2}= terminálny polčas eliminácie, V_d= distribučný objem

Nekompartmentová analýza preukázala približnú proporcionalitu dávky medzi 75 µg/kg a 225 µg/kg eptakogu beta (aktivovaného) s geometrickým priemerom AUC_{0-inf} a C_{max} so zvýšením 3,5-násobne a 3,4-násobne v tomto poradí pre 3-násobný prírastok dávky.

Je potrebné poznamenať, že vyššia expozícia (AUC a C_{max}) bola pozorovaná pri zvyšujúcej sa telesnej hmotnosti (relevantné najmä pri účastníkoch s obezitou) pre jednu z dostupných dávok (75µg/kg a 225µg/kg). Bolo uznané, že údaje v tejto podskupine sú v súčasnosti obmedzené, no možné odporúčania dávkovania budú aktualizované po tom, ako budú údaje dostupné.

V súvislosti so staršou populáciou existujú obmedzené farmakokinetické údaje: 3 starší pacienti z farmakokinetickej štúdie LFB-FVIIA-009-19 boli zaradení do klinických štúdií – jeden 70-ročný pacient do ramena s jednorazovou intravenóznou dávkou 75 µg/kg a dvaja starší pacienti (starší z nich bol 67-ročný) do ramena s jednorazovou intravenóznou dávkou 225 µg/kg.

Nie sú dostupné žiadne údaje ohľadom pacientov s poškodením obličiek a pečene.

Klinické štúdie s týmto liekom na hodnotenie hmotnostnej bilancie neboli uskutočnené. Podľa dostupnej literatúry sa však očakáva, že k metabolizmu dochádza prostredníctvom proteolýzy v pečeni a k eliminácii dochádza v moči a stolici (aminokyseliny).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všetky zistenia v predklinickom bezpečnostnom programe sa vzťahovali na farmakologický účinok rFVIIa.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

Arginínium-chlorid
izoleucín
citrónan sodný, dihydrát
glycín
lyzínium-chlorid
polysorbát 80
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

Rozpúšťadlo

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po rekonštitúcii musí byť liek uchovávaný v liekovke a podaný do 4 hodín. Po 4 hodinách sa musí zlikvidovať všetok nepoužitý roztok.

Viac informácií o pokynoch na rekonštitúciu lieku, pozri časť 6.6.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Neuchovávať v mrazničke.

Liekovku uchovávať vo vonkajšom kartónovom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na podávanie

Každé balenie obsahuje:

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

- 1 sklenená liekovka s práškom (1 mg) na injekčný roztok,
- 1 sterilný adaptér na injekčnú liekovku na rekonštitúciu, vybavený 5 µm filtrom,
- 1 injekčná striekačka naplnená vodou na injekcie (1,1 ml),
- 1 piest a zátku.

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

- 1 sklenená liekovka s práškom (2 mg) na injekčný roztok,
- 1 sterilný adaptér na injekčnú liekovku na rekonštitúciu, vybavený 5 µm filtrom,
- 1 injekčná striekačka naplnená vodou na injekcie (2,2 ml),
- 1 piest a zátku.

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

- 1 sklenená liekovka s práškom (5 mg) na injekčný roztok,
- 1 sterilný adaptér na injekčnú liekovku na rekonštitúciu, vybavený 5 µm filtrom,
- 1 injekčná striekačka naplnená vodou na injekcie (5,2 ml),
- 1 piest a zátku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

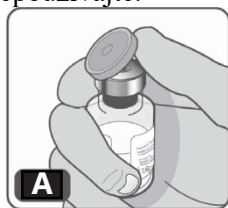
Po rekonštitúcii pomocou dodanej súpravy je roztok číra až mierna zakalená bezfarebná tekutina bez obsahu cudzorodých častíc.

Rekonštituovaný liek je potrebné pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice. Roztok nepoužívajte, ak je zakalený alebo obsahuje usadeniny.

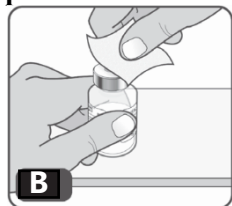
Pokyny na rekonštitúciu

Počas rekonštitúcie sa musí vždy použiť aseptická technika a rovná pracovná plocha.

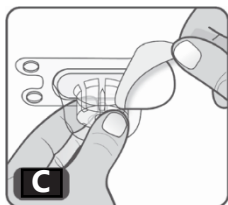
1. Liekovka CEVENFACTA s práškom a injekčná striekačka naplnená rozpúšťadlom musia mať pri rekonštitúcii izbovú teplotu (medzi 15 °C a 25 °C).
2. Z liekovky odstráňte plastový uzáver (**obr. A**). Ak sa uzáver stratil alebo ak chýba, liekovku nepoužívajte.



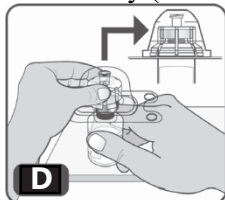
3. Očistite gumovú zátku na liekovke alkoholovým tampónom. Alkohol nechajte vyschnúť. Po vyčistení tampónom sa **gumovej zátky nedotýkajte prstami a zabráňte kontaktu zátky s akýmkoľvek iným predmetom pokým nepripojíte adaptér, pretože by mohlo dôjsť k preneseniu mikroorganizmov (obr. B).**



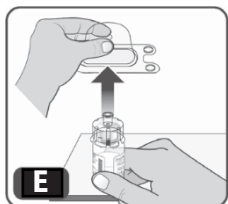
4. Otvorte obal adaptéra na liekovku stiahnutím ochranného papierového krytu bez toho, aby ste sa dotkli vnútra. Adaptér na liekovku z obalu neodstraňujte. Špička adaptéra by mala byť v strednej úrovni sivej gumovej zátky (**obr. C**).



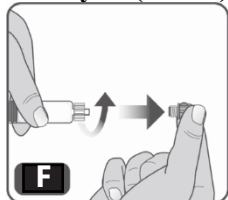
5. Otočte obal. Pevne pritlačte, aby ste úplne vsunuli špičku adaptéra na liekovku cez gumovú zátku liekovky (**obr. D**).



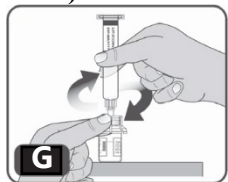
6. Jemne stlačte plastový obal a podvihnite ho, aby ste ho sňali z adaptéra na liekovku. **Nedotýkajte sa obnaženej špičky adaptéra na liekovku (obr. E).**



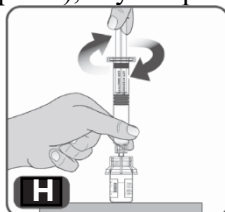
7. Odstráňte uzáver z naplnenej injekčnej striekačky tak, že podržíte telo striekačky jednou rukou a druhou odskrutkujete uzáver zo striekačky (otáčajte doľava). **Nedotýkajte sa hrotu striekačky. Naplnenú injekčnú striekačku nepoužívajte, ak sa uzáver striekačky stratil alebo chýba (obr. F).**



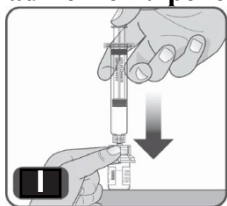
8. Pri držaní krajov adaptéra na liekovku zaskrutkujte naplnenú injekčnú striekačku (otáčajte doprava) niekoľkými otočeniami, až kým bude utiahnutá. **Dávajte pozor, aby ste ju nadmerne neutiahli, pretože neskôr budete musieť injekčnú striekačku odstrániť (obr. G).**



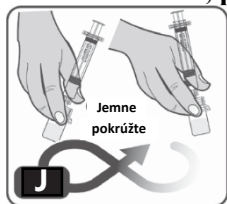
9. Držte jednou rukou piest za širokú vrchnú časť a druhou rukou držte telo injekčnej striekačky. Zasuňte piest do injekčnej striekačky a potom ju niekoľkými otočeniami zaskrutkujte (otáčajte doprava), aby bol piest pripojený k sivej gumovej zátku v striekačke (**obr. H**).



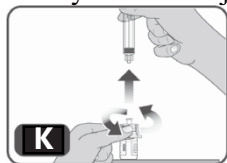
10. Veľmi pomaly stláčajte piest dolu injekčnou striekačkou, aby ste premiestnili všetku tekutinu zo striekačky do liekovky. **Nestláčajte piest príliš rýchlo, pretože by mohlo dôjsť k nadmernému peneniu a vzduchu v liekovke (obr. I).**



11. jemne pokrúžte liekovkou alebo si ju otáčajte v rukách až kým sa všetok prášok nerozpustí. **Liekovkou netraste, pretože to vytvára penu a vzduch (obr. J).**



12. Bez toho, aby ste vracali liek späť do injekčnej striekačky, odskrutkujte striekačku z adaptéra na liekovku (otáčajte doľava) až pokým nebude úplne odpojená. Adaptér na liekovku z liekovky neodstraňujte (obr. K).



13. Vyberte tekutý liek z liekovky pomocou injekčnej striekačky poskytnutej vašou špecializovanou lekárnou, ktorá má dostatočnú kapacitu na vašu predpísanú dávku.

Ak vaša dávka vyžaduje viac ako jednu liekovku, opakujte vyššie uvedené kroky pomocou dodatočných súprav, kým nedosiahnete vašu potrebnú dávku.

Pokyny na podávanie

Tento liek sa musí po rekonštitúcii podať do 4 hodín.

Tento liek sa môže podať ako intravenózna infúzia po dobu 2 minút alebo menej.

Pokyny na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ

EU/1/22/1664/001

EU/1/22/1664/002

EU/1/22/1664/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ <PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU> <PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ>**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka (1 mg)

1. NÁZOV LIEKU

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

eptakog beta (aktivovaný)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

eptakog beta (aktivovaný) 1 mg/liekovka (45 KIU/liekovka), 1 mg/ml po rekonštitúcii

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok: arginínium-chlorid, izoleucín, dihydrát citrónanu sodného, glycín, lyzínium-chlorid, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková

Rozpúšťadlo: voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každé balenie obsahuje:

1 liekovku s práškom,

1 injekčnú striekačku so sterilným rozpúšťadlom,

1 piest a zátku,

1 adaptér na liekovku.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové podanie.

Podajte do 4 hodín od rekonštitúcie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Neuchovávať v mrazničke.

Liekovku uchovávať vo vonkajšom kartónovom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/22/1664/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CEVENFACTA 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Liekovka s práškom (1 mg)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
eptakog beta (aktivovaný)
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 mg

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Injekčná striekačka naplnená rozpúšťadlom (1,1 ml)****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Rozpúšťadlo pre CEVENFACTA 1 mg
Voda na injekcie
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1,1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka (2 mg)

1. NÁZOV LIEKU

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

eptakog beta (aktivovaný)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

eptakog beta (aktivovaný) 2 mg/liekovka (90 KIU/liekovka), 1 mg/ml po rekonštitúcii

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Prášok: argininium-chlorid, izoleucín, dihydrát citrónanu sodného, glycín, lyzínium-chlorid, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková

Rozpúšťadlo: voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každé balenie obsahuje:

1 liekovku s práškom,

1 injekčnú striekačku so sterilným rozpúšťadlom,

1 piest a zátku,

1 adaptér na liekovku.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové podanie.

Podajte do 4 hodín od rekonštitúcie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Neuchovávať v mrazničke.

Liekovku uchovávať vo vonkajšom kartónovom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/22/1664/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CEVENFACTA 2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Liekovka s práškom (2 mg)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
eptakog beta (aktivovaný)
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2 mg

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Injekčná striekačka naplnená rozpúšťadlom (2,2 ml)****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Rozpúšťadlo pre CEVENFACTA 2 mg
Voda na injekcie
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2,2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka (5 mg)

1. NÁZOV LIEKU

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

eptakog beta (aktivovaný)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

eptakog beta (aktivovaný) 1 mg/liekovka (45 KIU/liekovka), 1 mg/ml po rekonštitúcii

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Prášok: arginínium-chlorid, izoleucín, dihydrát citrónanu sodného, glycín, lyzínium-chlorid, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková
Rozpúšťadlo: voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každé balenie obsahuje:

1 liekovku s práškom,
1 injekčnú striekačku so sterilným rozpúšťadlom,
1 piest a zátku,
1 adaptér na liekovku.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na jednorazové podanie.

Podajte do 4 hodín od rekonštitúcie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Neuchovávať v mrazničke.

Liekovku uchovávať vo vonkajšom kartónovom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/22/1664/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CEVENFACTA 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Liekovka s práškom (5 mg)

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
eptakog beta (aktivovaný)
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5 mg

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Injekčná striekačka naplnená rozpúšťadlom (5,5 ml)****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Rozpúšťadlo pre CEVENFACTA 5 mg
Voda na injekcie
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5,2 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
eptakog beta (aktivovaný)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je CEVENFACTA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek CEVENFACTA
3. Ako používať liek CEVENFACTA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek CEVENFACTA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. CEVENFACTA pokyny na použitie.

1. Čo je CEVENFACTA a na čo sa používa

CEVENFACTA obsahuje liečivo eptakog beta (aktivovaný), rekombinantný ľudský koagulačný faktor VIIa (rhFVIIa).

Liek CEVENFACTA sa používa u dospelých a dospievajúcich (od 12 rokov), ktorí sa narodili s hemofiliou A alebo B s u ktorých sa vyvinuli inhibítory (protilátky). Používa sa na

- liečbu krvácaných epizód,
- zvládanie krvácania počas operácie.

Ako CEVENFACTA funguje

Tento liek funguje tak, že vytvára krvnú zrazeninu v mieste krvácania, keď vlastné faktory zrážanlivosti organizmu nefungujú.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek CEVENFACTA

Nepoužívajte liek CEVENFACTA

- ak ste alergický na eptakog beta (aktivovaný) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na králiky alebo králičie proteíny.

Upozornenia a opatrenia

Pred liečbou liekom CEVENFACTA povedzte svojmu lekárovi:

- ak ste niekedy mali aterosklerózu (vaše tepny sú zúžené v dôsledku ochorenia), koronárnu chorobu srdca (srdcové ochorenie spôsobené zúžením ciev zásobujúcich srdce), cerebrovaskulárne ochorenie (ochorenie ciev zásobujúcich mozog), crush syndróm, septikémiu (závažnú infekciu krvi) alebo zvýšené riziko tvorby krvných zrazenín (tromboembolizmus),
- ak máte srdcovú chorobu, zlyhanie srdca alebo poruchy srdcového rytmu,
- ak ste prekonalí pľúcnu embóliu alebo ak ste podstúpili operáciu srdca,
- ak máte alebo ste mali akúkoľvek inú chorobu.

U pacientov so známou alergiou na kazeín môže byť zvýšené riziko reakcií z precitlivenosti. Ak sa vyskytnú znaky alebo príznaky precitlivenosti, liečba sa má ukončiť a musíte ihneď vyhľadať lekársku starostlivosť. Medzi príznaky patrí žihľavka (svrbivý opuch pod kožou), svrbenie, vyrážka, ťažkosti s dýchaním, opuch úst a hrdla, tlak na hrudi, sipot, závraty, mdloby a nízky krvný tlak.

I keď nasledujúce stavy neboli pozorované, môžu sa pri lieku CEVENFACTA objaviť:

- krvné zrazeniny v srdcových tepnách (ktoré môžu viesť k infarktu myokardu alebo angíne pectoris), v mozgu (ktoré môžu viesť k mozgovej príhode) alebo v pľúcach či hlbokých žilách. Medzi príznaky patrí opuch a bolesť rúk, nôh či brucha, bolesť na hrudi, dýchavičnosť, strata citu alebo pohyblivosti a zmena vedomia alebo reči.
- Precitlivenosť alebo anafylaktické reakcie. Medzi príznaky patrí žihľavka (svrbivý opuch pod kožou), svrbenie, vyrážka, opuch úst a hrdla, tlak na hrudi, sipot, závraty alebo mdloby a nízky krvný tlak.
- Inhibítory (protilátky), ktoré môžu spôsobiť problémy s krvácaním.

Ak sa na vás vzťahuje čokoľvek z uvedeného, povedzte to svojmu lekárovi pred začatím liečby liekom CEVENFACTA.

Je dôležité zaznamenať si číslo šarže lieku CEVENFACTA. Preto vždy, keď dostanete nové balenie CEVENFACTA, si zapíšte dátum a číslo šarže (ktoré je uvedené na obale za „Lot“). Tento údaj si uschovajte na bezpečnom mieste.

Dospievajúci

Uvedené upozornenia a opatrenia sa vzťahujú na dospelých i dospievajúcich (od 12 rokov).

Iné lieky a CEVENFACTA

Ak teraz užívate alebo ste poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Pred použitím lieku CEVENFACTA sa poraďte s lekárom:

- ak používate alebo ste v poslednom čase používali iný aktivovaný faktor VII alebo koncentráty aktivovaného alebo neaktivovaného protrobínového komplexu,
 - ak používate alebo ste v poslednom používali faktor XIII,
- pretože kombinácie týchto liekov s liekom CEVENFACTA môžu zvyšovať riziko tromboembolických príhod (tvorby krvných zrazenín v žilách).

Pred použitím CEVENFACTA s týmito liekmi sa poraďte s lekárom.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po podaní lieku CEVENFACTA sa môžu vyskytnúť závraty. Ak sa u vás vyskytne tento príznak, nesmiete viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

CEVENFACTA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na injekciu, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať liek CEVENFACTA

Liečba týmto liekom sa musí začať a musí prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou hemofílie a/alebo porúch krvácania.

CEVENFACTA je dodávaná vo forme prášku, ktorý je potrebné zmiešať (rekonštituovať) s dodávaným rozpúšťadlom a musí sa podať do žily (intravenózna injekcia). Pozri Pokyny na používanie na konci tejto písomnej informácie (časť 7).

Kedy sa môžete liečiť sami

Injekčné podávanie liekov vyžaduje špeciálnu prípravu. Ak vás to nenaučil váš lekár alebo personál centra pre liečbu hemofílie, nepokúšajte sa sami podať si injekciu.

Mnoho ľudí s inhibítormi sa naučí aplikovať si injekcie samo alebo s pomocou člena rodiny. Po tom, ako absolvujete prípravu, budete okrem súpravy lieku CEVENFACTA potrebovať aj dodatočné injekčné pomôcky, aby ste si mohli úspešne liečiť krvavé epizódy vo svojej domácnosti. Uistite sa, že máte všetky potrebné injekčné pomôcky predtým, ako začnete s prípravou lieku na injekciu. Tieto dodatočné injekčné pomôcky vám vydá zdravotnícky personál (napr. lekárnik alebo centrum pre liečbu hemofílie).

Injekciu s liekom CEVENFACTA si môžete podať v centre pre liečbu hemofílie, v ordinácii vášho lekára alebo doma. Na zvládanie krvácania je dôležitá liečba pri prvom znaku krvácania.

S liečbou začnite čo najskôr, najlepšie do 2 hodín.

- V prípade mierneho až stredne závažného krvácania (napr. kĺby, povrchové svaly, mäkké tkanivá a sliznice), začnite s liečbou čo najskôr, najlepšie doma.
- V prípade závažného krvácania (napr. život alebo končatinu [ruku alebo nohu] ohrozujúce krvácanie, vnútrolebečné alebo gastrointestinálne krvácanie [v žalúdku alebo črevách]) sa musíte obrátiť na lekára.

Závažné krvácanie sa zvyčajne lieči v nemocnici a dávku lieku CEVENFACTA možno podať už na ceste.

Neliečte sa sami dlhšie ako 24 hodín bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom.

- Vždy keď použijete tento liek, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.
- Ak nedostanete krvácanie pod kontrolu do 24 hodín, obráťte sa na vášho lekára alebo urgentnú lekársku pomoc. Zvyčajne budete potrebovať nemocničnú starostlivosť.

Ohľadom pokynov na rekonštitúciu tohto lieku pred jeho podaním sa riadte návodom v **Pokynoch na používanie** na konci tejto písomnej informácie (časť 7).

Injekčný roztok podávajte injekčne do žily po dobu 2 minút alebo kratšie.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Dávka

Váš lekár vám presne povie, aké množstvo lieku CEVENFACTA máte použiť a kedy ho máte použiť v závislosti od vašej hmotnosti, stavu a druhu krvácania.

Liečba krvavých epizód

Liečba týmto liekom sa má začať čo najskôr po tom, ako dôjde ku krvácamej príhode.

Mierne a stredne závažné krvácanie:

Pri miernych až stredne závažných krvávacích epizódach nemá domáca liečba prekročiť 24 hodín. O pokračovaní v domácej liečbe po 24 hodinách sa môže uvažovať len po konzultácii s centrom pre liečbu hemofilie.

Závažné krvácanie:

Ak sa v domácom prostredí vyskytnú znaky alebo príznaky silného krvácania, ihneď vyhľadajte lekársku starostlivosť. Aby nedošlo k oneskoreniu liečby, pred cestou do centra pre liečbu hemofilie alebo k lekárovi si môžete podať počiatočnú dávku.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako je to opísané v tejto písomnej informácii alebo ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Spôsob podávania

Ohľadom pokynov na rekonštitúciu tohto lieku pred jeho podaním a pokynov na jeho podanie sa riadte návodom v **Pokynoch na používanie** na konci tejto písomnej informácie (časť 7).

Ak použijete viac lieku CEVENFACTA ako máte

Ak použijete viac lieku CEVENFACTA, ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Ak zabudnete použiť liek CEVENFACTA

Ak zabudnete použiť liek CEVENFACTA, poraďte sa so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky o použití tohto lieku, poraďte sa so svojim lekárom.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb)

- závraty
- bolesť hlavy
- bolesť v mieste podania injekcie
- modrina (hematóm) v mieste podania injekcie
- zvýšená telesná teplota
- pooperačný hematóm
- reakcia súvisiaca s injekciou

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek CEVENFACTA

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Neuchovávať v mrazničke.

Liekovku uchovávajte vo vonkajšom kartónovom obale na ochranu pred svetlom.

Na rekonštitúciu lieku CEVENFACTA používajte iba materiál dodávaný v súprave.

Po rekonštitúcii musí byť liek uchovávaný v liekovke a podaný do 4 hodín. Po 4 hodinách od rekonštitúcie sa musí zlikvidovať všetok nepoužitý roztok.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že tekutina obsahuje častice alebo je po zmiešaní zakalená.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo CEVENFACTA obsahuje

- Liečivo je rekombinantný koagulačný faktor VIIa (eptakog beta (aktivovaný))
- Ďalšie zložky sú:
Prášok: arginínium-chlorid, izoleucín, dihydrát citrónanu sodného, glycín, lyzínium-chlorid, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).
Rozpúšťadlo: voda na injekcie.
Pozri časť 2, „CEVENFACTA obsahuje sodík”.

Prášok na injekčný roztok obsahuje: 1 mg/liekovka (zodpovedá 45 KIU/liekovka), 2 mg/liekovka (zodpovedá 90 KIU/liekovka), 5 mg/liekovka (zodpovedá 225 KIU/liekovka).

Po rekonštitúcii je koncentrácia približne 1 mg/ml (45 KIU/ml) eptakogu beta (aktivovaného).
1 KIU sa rovná 1 000 IU (medzinárodných jednotiek).

Ako vyzerá CEVENFACTA a obsah balenia

Liekovka s práškom obsahuje biely až sivobiely lyofilizovaný prášok a injekčná striekačka naplnená rozpúšťadlom obsahuje číry, bezfarebný roztok. Rekonštituovaný roztok je číry až mierne zakalený.

Každé balenie CEVENFACTA obsahuje:

- 1 sklenenú liekovku s práškom (1 mg) na injekčný roztok,
- 1 sterilný adaptér na injekčnú liekovku na rekonštitúciu, vybavený 5 µm filtrom,
- 1 injekčnú striekačku naplnenú vodou na injekcie,
- 1 piest a zátku.

Veľkosti balenia: 1 mg (45 KIU), 2 mg (90 KIU) a 5 mg (225 KIU).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

POKYNY NA POUŽITIE:

POZORNE SI PREČÍTAJTE TIETO POKYNY PREDTÝM, AKO ZAČNETE POUŽÍVAT LIEK CEVENFACTA

CEVENFACTA sa dodáva ako prášok. Pred injekčným podaním musí byť rekonštituovaný pomocou rozpúšťadla, ktoré je dodané v injekčnej striekačke. Rozpúšťadlo je voda na injekcie. Rekonštituovaný liek CEVENFACTA sa musí podať injekčne do žily (len na intravenózne podanie).

Táto súprava obsahuje potrebné vybavenie na rekonštitúciu tohto lieku. Na injekčné podanie lieku po rekonštitúcii sú potrebné dodatočné pomôcky. Tie vám vydá zdravotnícky personál (napr. lekárnik alebo centrum pre liečbu hemofílie)

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám a/alebo vášmu opatrovateľovi ukáže, ako sa má CEVENFACTA pripraviť a injekčne podať. Nepoužívajte túto súpravu, ak ste predtým neabsolvovali prípravu s vaším lekárom alebo centrom pre liečbu hemofílie.

Pri príprave a injekčnom podaní lieku používajte čistú a sterilnú (aseptickú) techniku.

Súprava CEVENFACTA obsahuje:

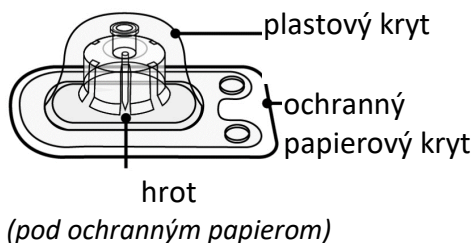
- 1 sklenenú liekovku s práškom na injekčný roztok,
- 1 sterilný adaptér na injekčnú liekovku na rekonštitúciu, vybavený 5 µm filtrom,
- 1 injekčnú striekačku naplnenú vodou na injekcie,
- 1 piest a zátku.

Liekovka s práškom

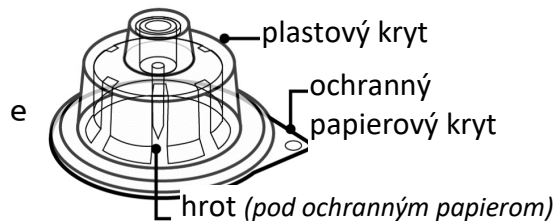


adaptéry na liekovku* a obaly

adaptéry na liekovku 1mg a 2mg

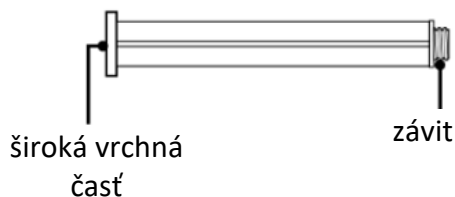


adaptéry na liekovku 5mg

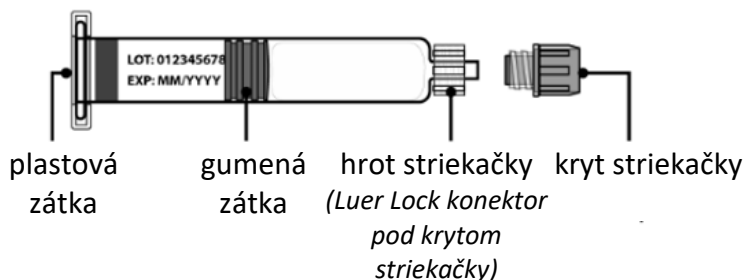


***POZNÁMKA:** Vaša súprava CEVENFACTA bude obsahovať iba jeden adaptér na liekovku

piest injekčnej striekačky

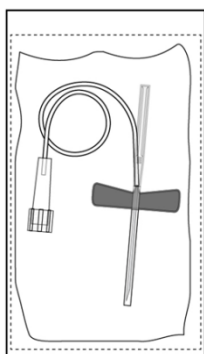


injekčná striekačka naplnená rozpúšťadlom



Budete tiež potrebovať sterilnú injekčnú súpravu (hadičku a „motýľovú“ (Butterfly) ihlu), sterilnú plastovú injekčnú striekačku, sterilný alkoholový tampón a nádobu na ostré predmety, ktorá vyhovuje príslušným miestnym nariadeniam a štandardom. **Tieto pomôcky nie sú obsiahnuté v balení CEVENFACTA.** Tieto dodatočné pomôcky vám vydá zdravotnícky personál (napr. lekárnik alebo centrum pre liečbu hemofílie).

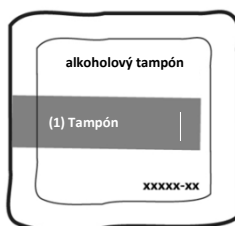
infúzna súprava



plastová injekčná striekačka



alkoholový tampón



nádoba na ostré predmety



1) Vezmite si potrebné vybavenie a pripravte si liekovku

- Vyberte počet súprav CEVENFACTA, ktorý potrebujete na dosiahnutie vašej predpísanej dávky, sterilnú injekčnú súpravu (nie je dodávaná) a alkoholový tampón (nie je dodávaný).

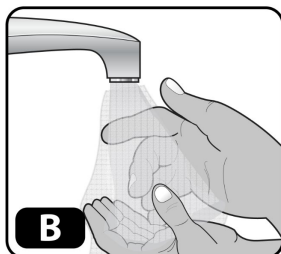
Ak bol obal porušený alebo ak máte podozrenie, že súprava je kontaminovaná, súpravu nepoužívajte. Namiesto toho použite novú súpravu.

- Skontrolujte dátum expirácie na bočnej strane súpravy (**obr. A**).

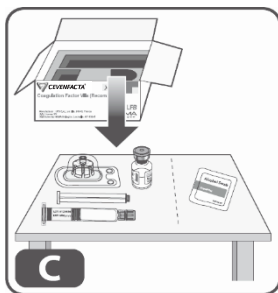
Nepoužívajte po dobe expirácie.



- Skontrolujte názov, jednotky lieku a farbu obalu, aby ste sa uistili, že obal obsahuje správny liek (1 mg obal je žltý, 2 mg obal je zelený a 5 mg obal je fialový).
- Pred vykonaním krokov na rekonštitúciu lieku CEVENFACTA najprv očistite rovnú pracovnú plochu.
- Umyte si ruky pomocou mydla a vody a osušte si ruky čistým uterákom alebo ventilátorom (**obr. B**).



- Vyberte obsah jednej súpravy a jeden alkoholový tampón. Predmety položte na čistý povrch (**obr. C**).



- Skontrolujte celý obsah súpravy. Presvedčte sa, že každá liekovka má injekčnú striekačku rovnakej farby.

Ak vám nejaký predmet spadol alebo ak je poškodený, nepoužívajte ho. Namiesto toho použite novú súpravu.

- Ak liekovka ešte nemá izbovú teplotu, dosiahnite izbovú teplotu liekovky a naplnenej injekčnej striekačky. To možno urobiť tak, že ich podržíte v ruke, až pokým neucítite, že sú rovnako teplé ako vaše ruky.

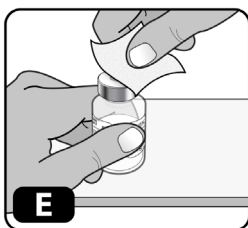
Liekovku ani naplnenú injekčnú striekačku nezohrievajte žiadnym iným spôsobom.

- Odstráňte plastový kryt z liekovky (**obr. D**).

Ak je plastový kryt uvoľnený alebo ak chýba, liekovku nepoužívajte.



- Očistite gumovú zátku alkoholovým tampónom (**obr. E**) a nechajte ju niekoľko sekúnd vyschnúť na vzduchu, aby ste podľa možnosti zabezpečili jej sterilitu.

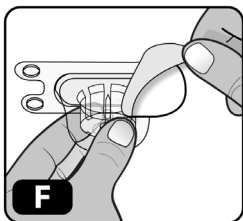


- Po očistení tampónom **sa gumovej zátky nedotýkajte prstami a zabráňte kontaktu zátky s akýmkoľvek iným predmetom** pokým nepripojíte adaptér, pretože by mohlo dôjsť k preneseniu mikroorganizmov.

2) Pripojte adaptér na liekovku

- Stiahnite ochranný papierový kryt z obalu adaptéra na liekovku (**obr. F**).

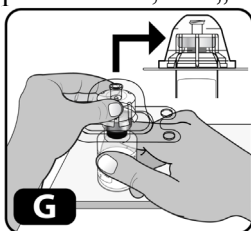
Ak ochranný papierový kryt netesní alebo ak je poškodený, adaptér na liekovku nepoužívajte.



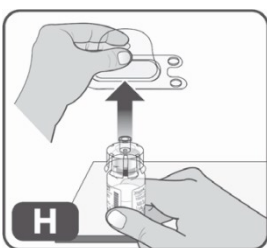
Nevyberajte prstami adaptér na liekovku z ochranného krytu. Ak sa dotknete hrotu adaptéra na liekovku, z vášho prsta sa naň môžu preniesť mikroorganizmy.

- Umiestnite jednou rukou liekovku na čistý rovný pracovný povrch a druhou rukou podržte plastový kryt (s adaptérom na liekovku) priamo nad liekovkou a špička adaptéra v strednej úrovni sivej gumovej zátky.

Pevne pritlačte nadol plastový kryt, aby ste špičkou adaptéra prenikli cez gumovú zátku (môžete počuť/vidieť, ako „zacvakne“ na svoje miesto) (**obr. G**).



- Jemne stlačte plastový obal a podvihnite ho, aby ste ho sňali z adaptéra na liekovku (**obr. H**).



Nedotýkajte sa hornej časti adaptéra na liekovku po tom, ako ste z nej odstránili kryt, aby sa na ňu nepreniesli mikroorganizmy z vašich prstov.

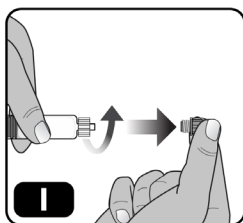
UPOZORNENIE: 5 mg adaptér na liekovku nemusí dosadať plocho proti liekovke, ale je plne funkčný. Ako je uvedené vyššie, vaša súprava CEVENFACTA obsahuje iba jeden adaptér, ktorý bude vhodný na liekovku, ktorá je v súprave.

3) Pripojte naplnenú injekčnú striekačku a nainštalujte piest

- Odstráňte kryt z naplnenej injekčnej striekačky tak, že podržíte telo striekačky jednou rukou a druhou odskrutkujete uzáver striekačky (otáčajte doľava) (**obr. I**).

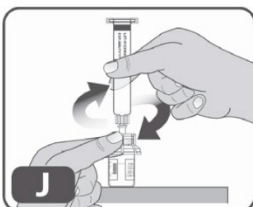
Nedotýkajte sa hrotu injekčnej striekačky pod krytom, aby ste naň prstami nepreniesli mikroorganizmy.

Ak je kryt striekačky voľný alebo ak chýba, naplnenú injekčnú striekačku nepoužívajte.

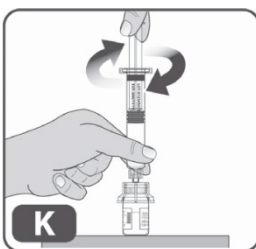


- Pridržierte adaptér na liekovku za jeho okraje a priskrutkujte naplnenú injekčnú striekačku (otáčajte doprava) niekoľkými otočeniami, až kým nedôjde k upevneniu (**obr. J**).

Neuťahujte príliš silno, pretože neskôr budete musieť injekčnú striekačku odstrániť.



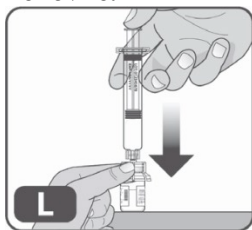
- Na pripojenie piestu k injekčnej striekačke podržte širokú vrchnú časť piestu jednou rukou a v druhej držte telo injekčnej striekačky.
- Zasuňte piest do injekčnej striekačky a priskrutkujte ho niekoľkými otočeniami (otáčajte doprava), aby bol piest pripevnený k sivej gumovej zátke v striekačke (**obr. K**).



4) Zmiešajte liek v liekovke

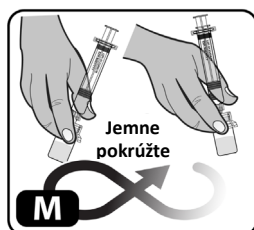
- Veľmi pomaly stláčajte piest striekačky smerom nadol, aby ste presunuli všetku tekutinu zo striekačky do liekovky s liekom (**obr. L**).

Piest nestláčajte prirýchlo, pretože by mohlo dôjsť k nadmernému peneniu a vzduchu v liekovke.



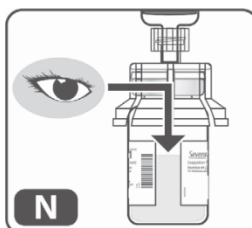
- Jemne pokrúžte liekovkou alebo si ju otáčajte v rukách až kým sa všetok prášok nerozpustí (**obr. M**).

Liekovkou netraste, pretože to vytvára penu a vzduch.



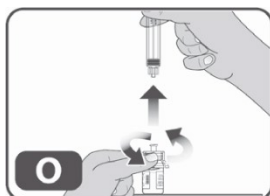
- Skontrolujte zmiešaný roztok (**obr. N**). Mal by byť číry až jemne zakalený. Všetok prášok by mal byť rozpustený bez toho, aby v tekutine plávali akékoľvek častice.

Ak sú v produkte po zmiešaní častice alebo je zakalený, nepoužívajte ho. Začnite odznova s novou súpravou.



5) Odstráňte prázdnu injekčnú striekačku z adaptéra na liekovku

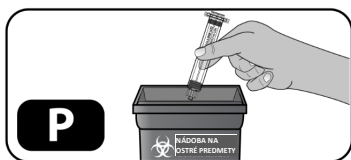
- Bez toho, aby ste vracali liek späť do striekačky, odskrutkujte striekačku z adaptéra na liekovku (otáčajte doľava) až kým nebude úplne odpojená (**obr. O**).



- Odhoďte prázdnu striekačku do schválenej nádoby na ostré predmety (**obr. P**).

Adaptér na liekovku neodstraňujte.

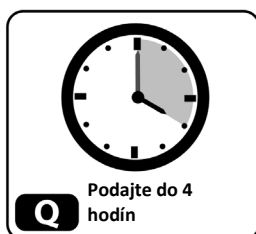
Nedotýkajte sa vrchu patentu Luer Lock v hornej časti adaptéra na liekovku. Ak sa tejto hornej časti dotknete, môžete na ňu preniesť mikroorganizmy z vašich prstov.



6) Zmiešanie ďalšej liekovky (ďalších liekoviek) a injekčné podanie dávky

- Ak vaša dávka vyžaduje viac ako jednu liekovku, opakujte vyššie uvedené kroky s ďalšími súpravami až do dosiahnutia vašej potrebnej dávky.
- Natiahnite tekutý liek z liekovky (liekoviek) pomocou sterilnej injekčnej striekačky z lekárne, ktorá má dostatočnú kapacitu na vašu predpísanú dávku.
- CEVENFACTA sa musí podať do 4 hodín od rekonštitúcie (**obr. Q**).

Po viac ako 4 hodinách od rekonštitúcii roztok nepoužívajte.



- Liek CEVENFACTA možno podať ako injekciu do vašej žily po dobu 2 minút alebo kratšie, podľa pokynov vášho lekára.

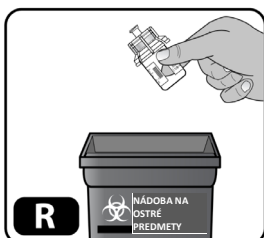
7) Prázdnu liekovku (liekovky) zahodíte

- Po rekonštitúcii a injekčnom podaní bezpečne zlikvidujte liekovku s pripojeným adaptérom na liekovku, injekčnú striekačku a všetok ďalší odpadový materiál do schválenej nádoby na ostré predmety (**obr. R**).

Materiál nevyhadzujte do bežného komunálneho odpadu.

Liekovku a adaptér na liekovku pred vyhodením nerozoberajte.

Nepoužívajte opakovanie žiadne súčasti súpravy.



Riadte sa príslušnými miestnymi nariadeniami a štandardmi na náležitú likvidáciu nádoby na ostré predmety.

Uchovávanie

CEVENFACTA sa dodáva v súprave, ktorá sa musí uchovávať pri teplote do 30 °C.

Neotvárajte obsah súpravy, ak nie ste pripravený na jeho použitie.
Injekčné striekačky s rekonštituovaným roztokom CEVENFACTA neuchovávajte v mrazničke.
Chráňte rekonštituovaný roztok s liekom CEVENFACTA pred priamym svetlom.

Dôležité informácie

CEVENFACTA je len na injekčné podanie do žily (len na intravenózne použitie). Tento liek injekčne nepodávajte akýmkoľvek iným spôsobom, ako napríklad pod kožu (subkutánne) alebo do svalu (intramuskulárne).

Ak sa vyskytnú problémy, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.