

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

CEVENFACTA 1 mg (45 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
CEVENFACTA 2 mg (90 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
CEVENFACTA 5 mg (225 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

CEVENFACTA 1 mg (45 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 1 mg eptakoga beta (aktiviranega) (45 ki.e./vialo), kar ustreza koncentraciji približno 1 mg/ml (45 ki.e./ml) po rekonstituciji z 1,1 ml vode za injekcije.

CEVENFACTA 2 mg (90 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 2 mg eptakoga beta (aktiviranega) (90 ki.e./vialo), kar ustreza koncentraciji približno 1 mg/ml (45 ki.e./ml) po rekonstituciji z 2,2 ml vode za injekcije.

CEVENFACTA 5 mg (225 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 5 mg eptakoga beta (aktiviranega) na vialo (225 ki.e./vialo), kar ustreza koncentraciji približno 1 mg/ml (45 ki.e./ml) po rekonstituciji z 5,2 ml vode za injekcije.

Jakost (i.e.) se določi s koagulacijskim preskusom. 1 ki.e. je enaka 1000 i.e. (mednarodnim enotam).

Eptakog beta (aktiviran) je rekombinantni koagulacijski faktor VIIa (rFVIIa) z molekulsko maso približno 50.000 daltonov, pridobljen iz kunčjega mleka s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Bel do skoraj bel liofilizirani prašek.

Vehikel: bistra in brezbarvna raztopina.

Raztopina ima pH približno 6. Osmolarnost je približno 290 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CEVENFACTA je indicirano za zdravljenje epizod krvavitev pri odraslih in mladostnikih (starih vsaj 12 let) in za preprečevanje krvavitev, ki so podvrženi operaciji ali invazivnim posegom in ki spadajo v naslednje skupine bolnikov:

- bolnik s prirojeno hemofilijo z visokim odzivom zaviralcev na koagulacijska faktorja VIII ali IX (tj. ≥ 5 enot Bethesda (B. e.));
- bolniki s prirojeno hemofilijo z majhnim titrom zaviralcev (B. e. < 5), vendar se pri njih pričakuje, da bodo imeli visok anamnestičen odziv na prejetje faktorja VIII ali IX ali da bodo odporni na zvečano odmerjanje FVIII ali FIX.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije in/ali motenj strjevanja krvi.

Odmerjanje

Odmerek in trajanje zdravljenja sta odvisna od mesta in resnosti krvavitve ali vrste kirurškega posega/postopka, potrebe po nujni hemostazi, pogostosti dajanja in znane odzivnosti bolnika na sredstva za obvod (bypassing agents), ki vsebujejo FVIIa, pri predhodnih krvavitvah.

Rezultati laboratorijskih ocen koagulacije (protrombinski čas (PT)/mednarodno normalizirano razmerje (INR), aktivirani delni tromboplastinski čas (aPTČ), koagulacijska aktivnost FVII (čas strjevanja krvi) (FVII:C)) niso nujno povezani s hemostatsko učinkovitostjo tega zdravila oziroma je nujno ne napovedujejo.

Odmerek, pogostnost in trajanje zdravljenja z zdravilom CEVENFACTA morajo temeljiti na bolnikovem kliničnem odzivu in oceni hemostaze.

Največji dovoljeni odmerki za to zdravilo niso ugotovljeni, kumulativni dnevni odmerki, večji od 1025 µg/kg, pa niso bili raziskani.

Zdravljenje epizod krvavitev

Zdravljenje s tem zdravilom je treba začeti takoj, ko pride do krvavitve.

Priporočeni začetni odmerek je treba prilagoditi na podlagi meril iz Preglednice 1.

Pri blagih do zmernih epizodah krvavitev trajanje domače terapije ne sme presegati 24 ur. Šele po posvetovanju s centrom za zdravljenje hemofilije je treba razmisliti o nadaljnjem zdravljenju na domu.

Če se znaki ali simptomi hude krvavitve pojavijo v domačem okolju, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč. Medtem je mogoče začetni odmerek uporabiti doma, da preprečimo morebitno zamudo pri zdravljenju.

V vseh primerih, kadar ustreznega hemostatskega odziva (npr. v 24 urah po prvi uporabi zdravila CEVENFACTA za blage in zmerno epizode krvavitev) ni mogoče doseči, je treba razmisliti o alternativnem zdravljenju.

Preglednica 1: Odmerjanje za zdravljenje epizod krvavitev

Vrsta krvavitve	Priporočilo o režimu odmerjanja	Trajanje zdravljenja
Blaga in zmerna Sklep, površinska mišica, mehko tkivo in sluznice.	75 µg/kg na vsake 3 ure, dokler ni dosežena hemostaza. ali Začetni odmerek 225 µg/kg. Če hemostaza ni dosežena v 9 urah, je dovoljeno aplicirati dodatne	Nadaljujte z zdravljenjem, da podprete celjenje in preprečite ponavljajočo se krvavitve po hemostazi ter ohranite hemostatski čep. Trajanje zdravljenja je treba določiti glede na

	odmerke po 75 µg/kg vsake 3 ure, kot je potrebno za doseganje hemostaze. Pri izbiri začetnega odmerka tega zdravila je treba upoštevati naslednje dejavnike: • resnost in mesto krvavitve ter potrebo po nujni hemostazi; • pogostnost uporabe; • znana bolnikova odzivnost na sredstva za obvod, ki vsebujejo FVIIa, pri predhodnih krvavitvah.	mesto in resnost krvavitve.
Huda Krvavitev, ki predstavlja grožnjo za življenje ali okončino, nevrovaskularna poškodba iliopsiasa in globokega mišičnega tkiva, krvavitev v retroperitoneju, lobanji ali prebavilih.	Na začetku 225 µg/kg, po 6 urah po potrebi sledi 75 µg/kg vsaki 2 uri, dokler ni dosežena hemostaza. Nadaljnje odmerjanje: Po doseženi hemostazi mora odločitev o odmerjanju temeljiti na klinični oceni in vrsti krvavitve, pri tem pa je treba upoštevati ustrezna opozorila in previdnostne ukrepe (glejte poglavje 4.4).	Nadaljujte z zdravljenjem, da podprete celjenje in preprečite ponovitev krvavitve. Pri določanju trajanja zdravljenja je treba upoštevati mesto in resnost krvavitve ter uporabo drugih prokoagulantnih zdravil.

V klinični študiji PerSept 1 so bile izkušnje s hudimi krvavitvami redke.

Preprečevanje krvavitev med kirurškimi oziroma invazivnimi posegi

Odmerjanje zdravila CEVENFACTA za preprečevanje krvavitev med kirurškimi oziroma invazivnimi posegi (perioperativno zdravljenje) je opredeljeno v Preglednici 2.

Preglednica 2: Odmerjanje za perioperativno obvladovanje krvavitev

Vrsta kirurškega posega	Priporočilo o režimu odmerjanja	Trajanje zdravljenja
Manjši Vključno z nekomplikirano ekstrakcijo zoba, centralnim perifernim vstavljanjem katetra, namestitvijo intravenske kanile itd.	Začetni odmerek: 75 µg/kg neposredno pred operacijo ali začetkom invazivnega posega; nato Nadaljnje odmerjanje: 75 µg/kg vsaki 2 uri prvih 48 ur po začetnem odmerku.	Večino manjših posegov je treba za doseganje hemostaze zdraviti 48 ur. Po presoji zdravnika je mogoče to zdravilo dajati manj pogosto kot na vsaki 2 uri in/ali manj kot 48 ur.
Velika	Odmerki pred in med operacijo: 200 µg/kg neposredno pred operacijo, nato 75 µg/kg vsaki 2 uri med operacijo	To zdravilo je treba dajati najmanj 5 dni (120 ur) po operaciji in to tako dolgo, kot je potrebno za

	Po operaciji je mogoče dajati naslednje pooperativne odmerke: • Prvih 48 ur: 75 µg/kg vsaki 2 uri • 3.–4. dan: 75 µg/kg vsakih 2–4 ur • 5.–6. dan: 75 µg/kg vsakih 2–6 ur • 7.–10. dan: 75 µg/kg vsakih 2–8 ur • Od 11. dne naprej: 75 µg/kg vsakih 2–12 ur Odmerek in intervale odmerjanja sme zdravstveni delavec prilagoditi na podlagi klinične ocene in znane odzivnosti bolnika na sredstva za obvod, ki vsebujejo FVIIa. Po operaciji je pred odstranitvijo drenaže ali šiva ali fizikalno terapijo priporočljiva tudi uporaba zdravila CEVENFACTA (75 µg/kg).	doseganje hemostaze in podpora za celjenje ran.
--	---	---

Natančno spremljanje je pomembno za zgodnje odkrivanje morebitnih pooperativnih krvavitev, ki lahko zahtevajo prilagoditev intervalov odmerjanja.

Posebne populacije

Režim odmerjanja pri starejših bolnikih in bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro še ni bil ugotovljen (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Učinkovitost zdravila CEVENFACTA pri otrocih, starih manj kot 12 let, še ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Zdravila CEVENFACTA v skladu s priporočili Evropske agencije za zdravila ni mogoče ustrezno uporabljati za zdravljenje prirojene hemofilije pri pediatrični populaciji od rojstva do starosti manj kot 6 mesecev.

Način uporabe

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Rastopino injicirajte kot intravensko bolusno injekcijo v 2 minutah ali manj.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Preobčutljivost na kunce ali kunčje beljakovine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Tromboza

Podatki o varnosti tega zdravila pri bolnikih z arterijsko ali vensko tromboembolijo v anamnezi so omejeni, ker so bili ti bolniki izključeni iz kliničnih preskušanj zdravila CEVENFACTA. O takšnih reakcijah so poročali v kliničnih preskušanjih in nadzoru v obdobju trženja z eptakogom alfa in aPCC/PCC (aktiviranim ali neaktiviranim protrombinskim kompleksom).

Pri naslednjih bolnikih lahko pri uporabi tega zdravila obstaja zvečano tveganje za tromboembolične dogodke:

- prirojena ali pridobljena hemofilija v anamnezi ob sočasnem zdravljenju z aPCC/PCC ali drugimi hemostatiki (glejte poglavje 4.5);
- ateroskleroza, bolezni koronarnih arterij, cerebrovaskularne bolezni, zmečkanine, septikemija ali tromboembolija v anamnezi.

Bolnike, ki prejema to zdravilo, je treba spremljati glede razvoja znakov in simptomov aktivacije koagulacijskega sistema ali tromboze. V primeru laboratorijske potrditve intravaskularne koagulacije ali prisotnosti klinične tromboze je treba glede na bolnikovo stanje odmerek tega zdravila zmanjšati ali zdravljenje prekiniti.

Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi tega zdravila se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo. Simptomi lahko vključujejo koprivnico, srbenje, izpuščaj, težko dihanje, otekanje okrog ust in žrela, stiskanje v prsnem košu, piskanje, omotico ali omedlevico ter nizek krvni tlak. V primeru preobčutljivostnih reakcij morajo bolniki prekiniti zdravljenje in nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Bolniki z znano preobčutljivostjo na kazein na osnovi IgE imajo lahko večje tveganje za preobčutljivostne reakcije. Če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivosti, je treba zdravljenje prekiniti. Nadaljnje zdravljenje s tem zdravilom mora temeljiti na temeljiti oceni tveganj in koristi.

Nevtralizacijska protitelesa

Pri uporabi tega zdravila se lahko pojavijo nevtralizacijska protitelesa. Če zdravljenje s tem zdravilom ne povzroči ustrezne hemostaze, je kot na morebiten vzrok treba posumiti na razvoj nevtralizacijskih protiteles in, kot je klinično indicirano, opraviti testiranje.

Pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem faktorja VII so opazili nevtralizacijska protitelesa proti drugim zdravilom, ki vsebujejo faktor VIIa, kar je neodobrena indikacija za eptakog beta (aktivirani).

Starejši

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri starejših bolnikih še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Bolniki z jetrno ali ledvično okvaro

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na injekcijo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja s tem zdravilom niso bile izvedene.

Klinične izkušnje s farmakološko uporabo drugih zdravil, ki vsebujejo FVIIa, kažejo na povečano tveganje za trombotične dogodke pri sočasni uporabi koncentratov aktiviranih protrombinskih kompleksov (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi neklinične študije z eptakogom alfa (glejte poglavje 5.3) sočasna uporaba z rFVIIa in rFXIII ni priporočljiva. Kliničnih podatkov o interakciji med rFVIIa in rFXIII ni na voljo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi eptakoga beta (aktiviranega) pri nosečnicah ni.

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi tega zdravila bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se eptakog beta (aktivirani) izloča v materino mleko. Študije za oceno vpliva eptakoga beta (aktiviranega) na nastajanje mleka ali njegovo prisotnosti v materinem mleku niso bile izvedene. Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prekinitvev/neuvedbo zdravljenja z zdravilom CEVENFACTA, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za doječo mater.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na plodnost moških. Podatkov o vplivu na plodnost pri človeku ni. To pomeni, da vpliv eptakoga beta (aktiviranega) na plodnost moških in žensk ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Učinkovina eptakog beta (aktivirani) ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju učinkovine eptakog beta se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Skupno 103 bolniki so prejeli vsaj en odmerek eptakoga beta (aktiviranega). Celotna populacija za oceno varnosti, uporabljena v integrirani analizi (glejte Preglednico 3), je v štirih kliničnih študijah obsegala 75 posameznih bolnikov, ki so bili izpostavljeni 3418 injekcijam v skupno 1117 epizodah zdravljenja. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili nelagodje na mestu infundiranja (1,3 %), hematoma na mestu infundiranja (1,3 %), hematoma po posegu (1,3 %), reakcija, povezana z infundiranjem (1,3 %), zvišana telesna temperatura (1,3 %), omotica (1,3 %) in glavobol (1,3 %). V peti klinični študiji (študija LFB-FVIIA-009-19) je osemindvajset (28) drugih bolnikov prejelo en sam intravenski bolusni odmerek eptakoga beta (aktiviranega): povzetek podatkov o varnosti iz študije LFB-FVIIA-009-19 je predstavljen v nadaljevanju.

Pediatrična populacija

Od 75 bolnikov, vključenih v integrirano analizo varnosti, je bilo 34 mladostnikov in otrok: 13 (17 %) jih je bilo starih < 6 let, 15 (20 %) od 6 do manj kot 12 let in 6 (8 %) < 18 let.

Pričakovati je, da bodo pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih enaki kot pri odraslih.

Prikaz neželenih učinkov v preglednici

V tem razdelku je pogostnost neželenih učinkov opredeljena kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajočem vrstnem redu intenzivnosti.

Neželeni učinki so navedeni v Preglednici 3.

Preglednica 3: Neželeni učinki iz združenih kliničnih študij

Organski sistem	Neželeni učinki (priporočeni izraz)	Pogostnost
Bolezni živčevja	omotica	pogosti
	glavobol	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	nelagodje na mestu injiciranja	pogosti
	hematom na mestu injiciranja	pogosti
Preiskave	zvišana telesna temperatura	pogosti
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	hematom po posegu	pogosti
	reakcije, povezane z injiciranjem	pogosti

V študiji LFB-FVIIa-009-19 je prišlo le do ene blage epizode glavobola (v skupini z odmerkom 75 µg/kg), ki je bila po oceni povezana z eptakogom beta (aktiviranim) in ki je do konca študije izzvenela. Resnih neželenih dogodkov ni bilo.

V splošnem varnostni podatki iz študije 009-19 niso spremenili zgoraj opisanega varnostnega profila zdravila CEVENFACTA.

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunogenost

V združenih podatkih o varnosti za tri ključne klinične študije PerSept je ob izhodišču (pred izpostavljenostjo temu zdravilu) in ob nadaljnjih obiskih imelo 5 od 60 bolnikov pozitiven presejalni test za protitelesa proti zdravilu CEVENFACTA. Dva bolnika sta imela prehodna protitelesa proti zdravilu CEVENFACTA, potrjena z dodatnim potrditvenim testom za protitelesa proti zdravilu CEVENFACTA; ta so bila potrjena kot ne-nevtralizacijska protitelesa.

Med zdravljenjem s tem zdravilom se pri nobenem bolniku niso pojavila protitelesa proti beljakovinam kunčjega mleka. Kljub temu, tako kot pri vseh terapevtskih beljakovinah, obstaja možnost imunogenosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah ni bilo izkušenj s prevelikim odmerjanjem.

Načrta odmerjanja ne smemo namerno povečati nad priporočene odmerke, saj informacij o morebitnem dodatnem tveganju ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Faktorji strjevanja krvi, oznaka ATC: B02BD08

Mehanizem delovanja

V normalnih pogojih je FVIIa faktor, ki sproži koagulacijo po interakciji s tkivnim faktorjem (TF) na površini celice. Ko se kompleks oblikuje, aktivira predvsem faktor X v faktor Xa in tudi faktor IX v faktor IXa. Aktivacija faktorja X v faktor Xa sproži skupno pot koagulacijske kaskade, v kateri se protrombin aktivira v trombin in nato fibrinogen pretvori v fibrin, kar tvori hemostatski čep, s čimer je dosežen nastanek strdka na mestu krvavitve (hemostaza). Ta reakcija se večkrat poveča v prisotnosti faktorjev VIII in IX.

Pri bolnikih s hemofilijo A ali B sta molekuli faktorjev VIII in IX odsotni ali pa ne delujeta, kar preprečuje ojačanje koagulacije. To privede do izčrpavajočih krvavitev, ki so lahko včasih smrtno nevarne.

Pri teh bolnikih FVIIa aktivira koagulacijo prek naravnega mehanizma, odvisnega od tkivnega faktorja. Terapevtski odmerki, potrebni za doseg hemostaze z uporabo FVIIa, pa so veliko bolj zvišani kot normalna koncentracija FVII(a) v obtoku. Prisotnost teh nenaravnih odmerkov FVIIa privede do dveh dodatnih koagulacijskih poti.

Druga koagulacijska pot »neodvisna od tkivnega faktorja« privede podobno kot način delovanja »odvisen od tkivnega faktorja« do tvorbe FXa na površini aktiviranih trombocitov, brez potrebe, da tkivni faktor (TF) zasidra FVIIa na površini celice in spremeniti njeno strukturo. Poleg tega uporaba visokih odmerkov FVIIa prav tako ublaži naravno in stalno inhibicijo FVIIa z zimogenom FVII.

Na tretji poti FVIIa tekmuje z aktiviranim proteinom C (aPC) pri vezavi na endotelijski receptor proteina C (EPCR). Na ta način FVIIa negativno modulira antikoagulacijo, tako da z aPC omejuje cepitev faktorja Va, kofaktorja FXa.

Kombinacija teh treh poti omogoča FVIIa, da zaobide potrebo po FVIIIa ali FIXa, ki ob odsotnosti ali celo prisotnosti zaviralcev obnovi hemostazo.

Farmakodinamični učinki

Laboratorijska ocena koagulacije ni nujno povezana s hemostatskim učinkom tega zdravila oziroma tega ne napoveduje.

V klinični študiji faze 1b je imelo to zdravilo od odmerka in koncentracije odvisen farmakodinamični učinek na koagulacijski sistem, vključno s skrajšanjem aPTČ in PT ter zvečanjem vrednosti pri testu nastajanja trombina s trombociti (TGT) ter največjo trdnostjo strdka (tromboelastometrija na osnovi fibrina).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost tega zdravila so ocenili v treh kliničnih študijah faze III pri skupno 60 moških bolnikih s prirojeno hemofilijo A ali B z zaviralci. Varnost tega zdravila je bila ovrednotena v teh treh kliničnih študijah in tudi v študiji faze 1b (15 bolnikov) ter v dodatni klinični študiji s primarnim ciljem oceniti farmakokinetiko (28 bolnikov) pri skupno 103 posameznih moških bolnikih s prirojeno hemofilijo A ali B z zaviralci.

Učinkovitost pri zdravljenju krvavitev pri odraslih in mladostnikih:

PerSept 1 je bila multicentrična, odprta, randomizirana, navzkrižna študija faze III za dva začetna režima odmerjanja. Splošni cilji te študije so bili oceniti varnost in učinkovitost dveh režimov odmerjanja zdravila za celotno vrsto resnosti epizod krvavitve (blage, zmerne in hude) ter za oceno njegove farmakokinetike. V skladu s protokolom študije je bilo treba vključiti bolnike, stare ≥ 12 let (do vključno 75 let) s prirojeno hemofilijo A ali B z zaviralci FVIII ali FIX (prag pozitivnega zaviralca BU je bil nastavljen na 5).

Bolniki, ki so izpolnjevali vsa vključitvena merila, so bili randomizirani, tako da so študijo začeli z režimom zdravljenja 75 $\mu\text{g/kg}$ ali 225 $\mu\text{g/kg}$ tega zdravila.

Sedemindvajset odraslih in mladostnikov (starih ≥ 12 let do manj kot 65 let) je bilo vključenih in ocenjenih za zdravljenje 468 epizod krvavitve z mediano 12 epizod krvavitve na bolnika.

Rezultati analize deleža uspešno zdravljenih epizod krvavitve z »dobrim« ali »odličnim« odzivom (z uporabo štiristopenjske ocenjevalne lestvice), ne glede na resnost, 12 ur po začetnem dajanju tega zdravila (primarna končna točka učinkovitosti), pri tem pa so bili manjkajoči odgovori obravnavani kot neuspešni, kot je opisano v Preglednici 4.

Preglednica 4: Delež epizod krvavitve z odzivom »dober« ali »odličen«, ne glede na resnost, 12 ur po začetnem dajanju zdravila CEVENFACTA (zdravljena populacija) – manjkajoči odzivi so bili obravnavani kot neuspešni – študija PerSept 1

	Začetni režim odmerjanja v času epizode krvavitve		Skupno (N=27)
	75 $\mu\text{g/kg}$ (N=25)	225 $\mu\text{g/kg}$ (N=25)	
Zdravljenje epizod krvavitve	252	216	468
Število uspešnih	204 (81,0 %)	195 (90,3 %)	399 (85,3 %)
Število neuspešnih	48 (19,0 %)	21 (9,7 %)	69 (14,7 %)
Delež uspeha (95 % IZ)	0,810 [0,709, 0,910]	0,903 [0,829, 0,977]	0,853 [0,770, 0,935]
p-vrednost ¹	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Okrajšave: IZ = interval zaupanja.

Opombe: Preglednica, stratificirana glede na dejanski režim odmerjanja v času epizode krvavitve. Bolniki, ki so zaključili fazo A brez kakršnih koli varnostnih pomislekov, so zdravljenje s fazo B začeli po istem režimu zdravljenja z zdravilom CEVENFACTA, v katerega so bili randomizirani v fazi A (75 $\mu\text{g/kg}$ ali 225 $\mu\text{g/kg}$). Nato je bolnik prešel na drug režim zdravljenja vsakih 12 tednov do konca študije.

¹ p-vrednost iz testa enostranskega normalnega približevanja $H_0: p \leq 0,55$, pri čemer p predstavlja dejanski delež uspešno zdravljenih epizod krvavitve po 12 urah, s prilagoditvijo za korelacijo med epizodami krvavitve pri zadevnem bolniku. Test je bil izveden na ravni 0,0125 (prilagojeno z 0,025 na 0,0125, da je bilo mogoče upoštevati večkratnost testiranja).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program za ocenjevanje učinkovitosti rekombinantnega faktorja 7 s prospektivnimi kliničnimi preskušnji)

Poleg tega je po 24 urah večina epizod krvavitve prejela oceno »dobro« ali »odlično«; odziv je bil 96,7 % [93,3 %, 100 %] in 99,5 % [98,6 %, 100 %] pri režimih 75 $\mu\text{g/kg}$ oziroma 225 $\mu\text{g/kg}$. Mediana časa do ocene »dobro« ali »odlično« za epizodo krvavitve bolnika je bila 5,98 ure za režim odmerjanja 75 $\mu\text{g/kg}$ in 3 ure za režim odmerjanja 225 $\mu\text{g/kg}$.

Kar zadeva porabo zdravil, je bila za zdravljenje epizode krvavitve potrebna srednja vrednost (mediana) 1 injekcija pri režimu 225 $\mu\text{g/kg}$ in 2 injekcij pri režimih 75 $\mu\text{g/kg}$.

PerSept 2 je bila globalna, multicentrična, odprta, randomizirana, navzkrižna študija faze III za dva začetna režima odmerjanja. Splošni cilji te študije so bili oceniti varnost in učinkovitost dveh režimov odmerjanja zdravila za celotno vrsto resnosti epizod krvavitve (blage, zmerne in hude) ter oceniti njegovo farmakokinetiko. Študija je vključevala bolnike, stare < 12 let s prirojeno hemofilijo A ali B z zaviralci FVIII ali FIX (prag za pozitivnost testa na zaviralce BU je bil nastavljen na 5).

Bolniki, ki so izpolnjevali vsa vključitvena merila, so bili randomizirani, tako da so študijo začeli z režimom zdravljenja 75 µg/kg ali 225 µg/kg tega zdravila. Sedemindvajset otrok (starih od 11,3 meseca do <12 let) je bilo vključenih in ocenjenih za zdravljenje 549 epizod krvavitev z mediano 17 epizod krvavitev na bolnika.

Rezultati analize deleža uspešno zdravljenih epizod krvavitev z »dobrim« ali »odličnim« odzivom (z uporabo štiristopenjske ocenjevalne lestvice), ne glede na resnost, 12 ur po začetnem dajanju tega zdravila (primarna končna točka učinkovitosti), pri tem pa so bili manjkajoči odzivi obravnavani kot neuspešno zdravljenje, kot je navedeno v Preglednici 5.

Preglednica 5: Delež epizod krvavitev z odzivom »dober« ali »odličen«, ne glede na resnost, 12 ur po začetnem dajanju zdravila CEVENFACTA (zdravljena populacija) – študija PerSept 2

	Začetni režim odmerjanja v času epizode krvavitve		Skupno (N=25)
	75 µg/kg (N=23)	225 µg/kg (N=24)	
Zdravljenje epizod krvavitve	239	310	549
Število uspešnih	158 (66,1 %)	190 (61,3 %)	348 (63,4 %)
Število neuspešnih	81 (33,9 %)	120 (38,7 %)	201 (36,6 %)
Delež uspeha (95 % IZ)	0,661 [0,530, 0,792]	0,613 [0,487, 0,739]	0,634 [0,517, 0,751]
p-vrednost ¹	0,048	0,164	0,080

Okrajšave: IZ = interval zaupanja.

Opombe: Preglednica, stratificirana glede na dejanski režim zdravljenja v času epizode krvavitve. Bolniki, ki so zaključili fazo A brez kakršnih koli varnostnih pomislekov, so zdravljenje s fazo B začeli po istem režimu zdravljenja, v katerega so bili randomizirani v fazi A (75 µg/kg ali 225 µg/kg). Nato je bolnik prešel na drug režim zdravljenja vsakih 12 tednov do konca študije.

¹ p-vrednost iz testa enostranskega normalnega približevanja $H_0: P \leq 0,55$, pri čemer p predstavlja dejanski delež uspešno zdravljenih epizod blagih/zmernih/hudih krvavitev po 12 urah, s prilagoditvijo za korelacijo med epizodami krvavitve za danega bolnika. Test je bil izveden na ravni 0,0125 (prilagojeno z 0,025 na 0,0125, da je bilo mogoče upoštevati večkratnost testiranja).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program za ocenjevanje učinkovitosti rekombinantnega faktorja 7 s prospektivnimi kliničnimi preskušanji)

Rezultati učinkovitosti za PerSept 2 niso dokončni: primarna končna točka učinkovitosti ni bila dosežena (tj. merilo ciljne učinkovitosti ni bilo preseženo). Glejte poglavje 4,2.

Učinkovitost pri preprečevanju krvavitev pri operacijah in invazivnih posegih:

Persept 3 je bila multicentrična, odprta, enoskupinska študija faze III za oceno varnosti in učinkovitosti tega zdravila pri bolnikih od ≥ 6 mesecev do ≤ 75 let, ki so imeli hemofilijo A ali B z zaviralci FVIII ali FIX (prag za pozitivnost testa na zaviralce BU je bil nastavljen na 5) in ki so bili naročeni na elektivni kirurški ali drug invazivni poseg. V študijo je bilo vključenih 12 bolnikov (6 v skupini za manjši in 6 v skupini za večji operativni poseg).

Pri večjem kirurškem/invazivnem posegu je bilo zdravljenje aplicirano v začetnem bolusnem odmerku 200 µg/kg v ≤ 2 -minutni intravenozni injekciji tik pred kirurškim rezom ali začetkom invazivnega posega. Pri manjšem elektivnem/invazivnem posegu je bilo to zdravilo aplicirano v začetnem bolusnem odmerku 75 µg/kg v ≤ 2 -minutni intravenozni injekciji tik pred kirurškim rezom ali začetkom invazivnega posega. Pri manjših in večjih posegih je bilo apliciranje ponovljeno največ vsaki 2 uri v odmerku 75 µg/kg med in po kirurškem/invazivnem posegu. Mediana trajanja izpostavljenosti je bila 18 dni (večji posegi) in 2,2 dneva (manjši posegi).

Primarna končna točka učinkovitosti je bila odstotek kirurških ali drugih invazivnih posegov z »dobrim« ali »odličnim« odzivom na zdravljenje 48 (± 4) ur po zadnjem dajanju tega zdravila po oceni raziskovalca. Ta ocena je temeljila na seštevku ocen opravljenih pri bolniku v posameznih časovnih točkah, pri čemer je upoštevana tudi kirurgova medoperativna hemostatska ocena, število (intervencij zaradi) krvavitev, izcedek, transfuzija krvi in količina uporabljenega zdravila. Primarna analiza je temeljila na nemanjkajoči oceni.

Šest odraslih (starih največ 56 let) in 6 pediatričnih bolnikov (1 mladostnik (14 let) in 5 otrok (2–9 let)) je to zdravilo prejelo za skupno 12 invazivnih posegov, od katerih je bilo 6 večjih in 6 manjših. V PerSept 3 so bili vključeni štirje bolniki, ki so predhodno sodelovali v PerSept 1 (2 bolnika) in PerSept 2 (2 bolnika).

Od 12 izvedenih kirurških posegov je raziskovalec poročal o 9 (81,8 %) posegih z uspešnim zdravljenjem (»dober« ali »odličen« odziv) 48 ur po zadnjem dajanju tega zdravila, 2 (18,2 %) sta bila ocenjena kot neuspešno zdravljenje (»slab« odziv), 1 ocena pa je manjkala zaradi prekinitve študije (umik soglasja) pred oceno po 48 urah.

Dve neuspeli zdravljenji (s »slabim« odzivom) sta bili v skupini z večjim kirurškim posegom. Odziv enega od njih je bil kot »slab« označen zaradi prekinitve študije po neželenih dogodkih zaradi zdravljenja, ki so povzročili smrt (TEAE- Treatment Emergent Adverse Events) (hematom po posegu v 2 dneh po zadnjem odmerku tega zdravila z antihemoragičnim reševalnim zdravljenjem v 52 urah po zadnjem odmerku tega zdravila): to je bil bolnik, ki je imel dan 1 po dajanju zdravila po posegu hematom, nato pa 3 dni po dajanju zdravila hudo krvavitev v prebavilih in hudo anemijo zaradi izgube krvi, ki je povzročila smrt istega dne. Krvavitev v prebavilih in anemijo zaradi izgube krvi so sprva označili kot »malo verjetno povezano z zdravilom«, nato pa je raziskovalec to oceno posodobil na »verjetno povezano z zdravilom«. Nazadnje, po ponovni oceni neodvisnega odbora za spremljanje podatkov (DMC- Data Monitoring Committee) in sponzorja je bila ocena vzročne povezanosti obravnavana kot »nepovezano«. Drugo neuspešno zdravljenje je zahtevalo reševalno zdravljenje na dan 7 po posegu, po katerem je bilo ugotovljeno, da je bilo zdravljenje neuspešno.

Hemostatski učinek med posegom je bil ocenjen kot »odličen« ali »dober« za vseh 12 manjših in večjih kirurških posegov. Povprečna ocenjena dejanska izguba krvi med posegom je bila nižja v primerjavi s povprečno največjo predvideno izgubo krvi (za bolnika brez motnje strjevanja krvi, ki je prestal enak poseg) pri manjših kirurških posegih (2,3 ml dejansko med posegom in 4,2 ml za največjo predvideno izgubo) in tudi pri večjih kirurških posegih (270,0 ml oziroma 350,0 ml).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetično oceno so izvedli v klinični študiji LFB-FVIIA-009-19 pri 28 bolnikih s hemofilijo A, z ali brez zaviralcev FVIII (povprečna starost 37,2 (mediana starost 15,1 (razpon 19–70 let)), ki so prejeli enkratni odmerek eptakoga beta (aktiviranega) (75 $\mu\text{g/kg}$ oziroma 225 $\mu\text{g/kg}$).

Pri tem zdravilu se je pokazal farmakokinetični profil, primerljiv z drugimi zdravili rhFVIIa, z zvečanjem plazemskih koncentracij kmalu po injiciranju, čemur je sledil bieksponentni upad od največje koncentracije do vrnitve na izhodiščno vrednost približno 8–12 ur po dajanju.

Podatki so bili analizirani z uporabo neprostorske analiz (NCA - noncompartmental analysis). Rezultati farmakokinetične analize po enkratnem bolusnem intravenskem dajanju 75 $\mu\text{g/kg}$ ali 225 $\mu\text{g/kg}$ tega zdravila pri 28 odraslih bolnikih so predstavljeni v Preglednici 6.

Preglednica 6: Farmakokinetični parametri zdravila CEVENFACTA (geometrična sredina [CV %]) pri odraslih

Parameter (geometrična sredina (CV %))	C _{max} (ng/ml)	Očistek (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} = največja plazemska koncentracija; AUC_{0-inf} = območje pod krivuljo od časa 0 do neskončnosti; t_{1/2} = končna razpolovna doba; V_d= volumen porazdelitve

NCA je pokazala približno sorazmernost odmerka 75 µg/kg in 225 µg/kg eptakoga beta (aktiviranega), pri čemer se geometrijska sredina AUC_{0-inf} in C_{max} pri 3-kratnem zvečanju odmerka zvečata za 3,5- oziroma 3,4-krat.

Upoštevati je treba, da so opazili večjo izpostavljenost (AUC in C_{max}), sorazmerno z zvečanjem telesne mase (to je zlasti pomembno pri osebah s čezmerno telesno maso), pri obeh razpoložljivih odmerkih (75 µg/kg in 225 µg/kg). Zavedamo se, da so podatki v tej podskupini trenutno omejeni, vendar bodo morebitna priporočila za odmerjanje posodobljena, ko bo na voljo dovolj podatkov.

Farmakokinetični podatki pri starejših so omejeni: Trije starejši bolniki iz študije farmakokinetike LFB-FVIIA-009-19 so bili vključeni v klinične študije, 1 od njih je bil star 70 let v skupini z enkratnim intravenskim odmerkom 75 µg/kg, 2 (najstarejši je bil star 67 let) pa sta bila v skupini z enkratnim intravenskim odmerkom 225 µg/kg.

Farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro ni na voljo.

Klinične študije s tem zdravilom za oceno masnega ravnovesja niso bile izvedene. Kljub temu se na podlagi razpoložljive literature pričakuje, da bo presnova potekala s proteolizo v jetrih, izločanje pa z urinom in blatom (aminokislina).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vse ugotovitve v programu predklinične varnosti so bile povezane s farmakološkim učinkom rFVIIa.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

argininijev klorid
izolevcin
sodium citrat
glicin
lizinijev klorid
polisorbat 80
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Po rekonstituciji je treba zdravilo shraniti v viali in ga aplicirati v 4 urah. Neporabljeno raztopino je treba po 4 urah po rekonstituciji zavreči.

Za več informacij glejte navodilo za rekonstitucijo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje za shranjevanje rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za dajanje

Vsako pakiranje vsebuje:

CEVENFACTA 1 mg (45 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

- 1 steklena viala s praškom (1 mg) za raztopino za injiciranje,
- 1 sterilni nastavek za vialo za rekonstitucijo, opremljen s 5- μ m filtrom,
- 1 napolnjena brizga vode za injekcije (1,1 ml),
- 1 bat brizge in končna zaporka.

CEVENFACTA 2 mg (90 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

- 1 steklena viala praška (2 mg) za raztopino za injiciranje,
- 1 sterilni nastavek za vialo za rekonstitucijo, opremljen s 5- μ m filtrom,
- 1 napolnjena brizga vode za injekcije (2,2 ml),
- 1 bat brizge in končna zaporka.

CEVENFACTA 5 mg (225 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

- 1 steklena viala praška (5 mg) za raztopino za injiciranje,
- 1 sterilni nastavek za vialo za rekonstitucijo, opremljen s 5- μ m filtrom,
- 1 napolnjena brizga vode za injekcije (5,2 ml),
- 1 bat brizge in končna zaporka.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

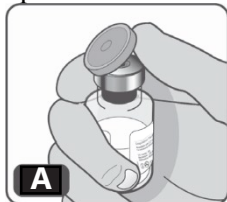
Po rekonstituciji s priloženim kompletom je raztopina videti kot bistra do rahlo motna brezbarvna tekočina brez tujkov.

Rekonstituirano zdravilo je treba pred uporabo pregledati za delce. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali imajo usedline.

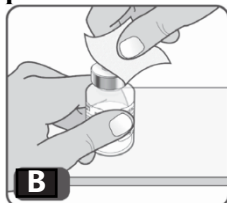
Navodila za rekonstitucijo

Med postopkom rekonstitucije je treba vedno uporabljati aseptično tehniko in ravno delovno površino.

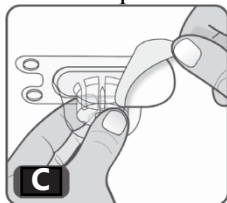
1. Viala s praškom zdravila CEVENFACTA in napolnjena injekcijska brizga z vehiklom morata ob rekonstituciji imeti sobno temperaturo (15–25 °C).
2. Z viala odstranite plastični pokrovček (**slika A**). Če se pokrovček izgubi ali manjka, viala ne uporabite.



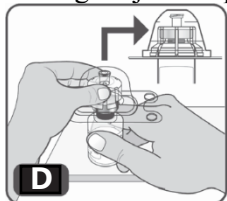
3. Gumijasto zaporko na viali obrišite z alkoholno blazinico. Pustite, da se alkohol posuši. Po čiščenju z blazinico **se gumijaste zaporce ne dotikajte s prsti in ne dovolite, da se dotakne katerega koli drugega predmeta, dokler ne pritrdite nastavka za vialo, saj lahko s tem prenesete mikrobe (slika B).**



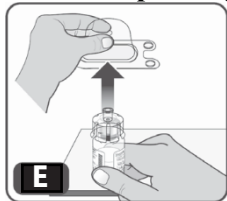
4. Odprite embalažo nastavka za vialo, tako da odlepите zaščitni papirni pokrov, ne da bi se dotaknili njegove notranjosti. Nastavka za vialo ne odstranite iz embalaže. Konica nastavka mora biti poravnana s sredino sive gumijaste zaporce (**slika C**).



5. Embalažo obrnite. Trdno pritisnite navzdol, da konico nastavka za vialo do konca vstavite skozi gumijasto zaporko viala (**slika D**).

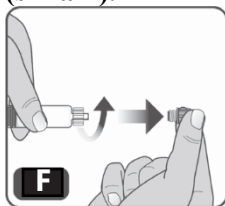


6. Nekoliko stisnite plastični pokrovček in ga dvignite, da ga boste lahko odstranili iz nastavka za vialo. **Izpostavljene konice nastavka za vialo (slika E) se ne dotikajte.**

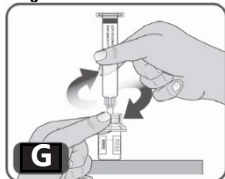


7. Odstranite pokrovček z napolnjene injekcijske brizge, tako da z eno roko držite glavo brizge, z drugo roko pa odvijte njen pokrovček (zasučite ga v levo). **Ne dotikajte se konice brizge.**

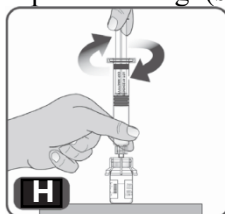
Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte, če je njen pokrovček izgubljen ali manjka (slika F).



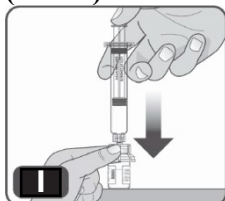
8. Medtem ko držite za robove nastavka za vialo, napolnjeno injekcijsko brizgo privijte (zasučite v desno) za nekaj obratov, tako da se bo začela zategovati. **Pazite, da je ne zategnete preveč, saj boste morali brizgo pozneje odstraniti (slika G).**



9. Z eno roko držite bat za široki zgornji konec, z drugo roko pa glavo brizge. Bat vstavite v brizgo in ga privijte za nekaj obratov (zasučite v desno), tako da ga pritrdite na sivo gumijasto zaporko v brizgi (slika H).



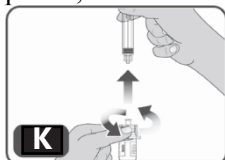
10. Zelo počasi potisnite bat proti spodnjemu delu brizge, tako da vso tekočino iz brizge prenesete v vialo. **Ne pritiskajte ga prehitro, saj lahko to povzroči odvečno penjenje in zrak v viali (slika I).**



11. Vialo nežno zasučite ali povaljajte med rokami, dokler se ves prašek ne raztopi. **Viale ne pretresite, saj bi zaradi tega nastala pena in zrak (slika J).**



12. Brizgo odvijte z nastavka za vialo (zasučite v levo), tako da jo povsem snamete, pri tem pa pazite, da ne vlecete zdravila. Nastavka za vialo ne odstranite z vialo (slika K).



13. Tekoče zdravilo iz vial(e) izvlecite z uporabo brizge, ki jo dobite v specializirani lekarni in ki je dovolj velika, da je vanjo mogoče uvleči predpisani odmerek.

Če vaš odmerek zahteva več kot eno vialo, zgornje korake ponovite z dodatnimi kompleti, dokler ne dosežete želenega odmerka.

Navodila za dajanje

Zdravilo je treba dati v 4 urah po rekonstituciji.

Zdravilo je mogoče dati v 2 minutah ali manj kot intravensko infuzijo.

Navodila za odstranitev

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1664/001

EU/1/22/1664/002

EU/1/22/1664/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI
<POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM>
<DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH
OKOLIŠČINAH>**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Škatla (1 mg)****1. IME ZDRAVILA**

CEVENFACTA 1 mg (45 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
eptakog beta (aktivirani)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

eptakog beta (aktivirani) 1 mg/vialo (45 ki.e./vialo), 1 mg/ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: argininijev klorid, izolevcin, sodium citrat, glicin, lizinijev klorid, polisorbit 80,
klorovodikova kislina
Vehikel: voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Eno pakiranje vsebuje:
1 vialo s praškom,
1 brizgo s sterilnim vehiklom,
1 bat,
1 nastavek za vialo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za enkratno uporabo.
Dajte v 4 urah po rekonstituciji.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1664/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CEVENFACTA 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Viala s praškom (1 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

CEVENFACTA 1 mg (45 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

eptakog beta (aktivirani)

IV

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Napolnjena brizga z vehiklom (1,1 ml)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za zdravilo CEVENFACTA 1 mg
voda za injekcije

IV

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Škatla (2 mg)****1. IME ZDRAVILA**

CEVENFACTA 2 mg (90 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
eptakog beta (aktivirani)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

eptakog beta (aktivirani) 2 mg/vialo (90 ki.e./vialo), 1 mg/ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: argininijev klorid, izolevcin, sodium citrat, glicin, lizinijev klorid, polisorbit 80,
klorovodikova kislina
Vehikel: voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Eno pakiranje vsebuje:
1 vialo praška,
1 brizgo sterilnega vehikla,
1 bat,
1 nastavek za vialo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za enkratno uporabo.
Dajte v 4 urah po rekonstituciji.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1664/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CEVENFACTA 2 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala s praškom (2 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

CEVENFACTA 2 mg (90 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

eptakog beta (aktivirani)

IV

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Napolnjena brizga z vehiklom (2,2 ml)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za zdravilo CEVENFACTA 2 mg
voda za injekcije

IV

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Škatla (5 mg)****1. IME ZDRAVILA**

CEVENFACTA 5 mg (225 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
eptakog beta (aktivirani)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

eptakog beta (aktivirani) 5 mg/vialo (225 ki.e./vialo), 1 mg/ml po rekonstituciji

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: argininijev klorid, izolevcin, sodium citrat, glicin, lizinijev klorid, polisorbit 80,
klorovodikova kislina
Vehikel: voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Eno pakiranje vsebuje:
1 vialo praška,
1 brizgo sterilnega vehikla,
1 bat,
1 nastavek za vialo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za enkratno uporabo.
Dajte v 4 urah po rekonstituciji.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1664/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CEVENFACTA 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala s praškom (5 mg)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

CEVENFACTA 5 mg (225 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
eptakog beta (aktivirani)
IV

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Napolnjena brizga z vehiklom (5,5 ml)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za zdravilo CEVENFACTA 5 mg
voda za injekcije
IV

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5,2 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: Informacije za uporabnika

CEVENFACTA 1 mg (45 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
CEVENFACTA 2 mg (90 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
CEVENFACTA 5 mg (225 ki.e.) prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
eptakog beta (aktivirani)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CEVENFACTA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo CEVENFACTA
3. Kako uporabljati zdravilo CEVENFACTA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CEVENFACTA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo zdravila CEVENFACTA.

1. Kaj je zdravilo CEVENFACTA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo CEVENFACTA vsebuje učinkovino eptakog beta (aktivirani), rekombinantni humani koagulacijski faktor VIIa (rhFVIIa).

Zdravilo CEVENFACTA se uporablja pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let ali več) s prirojeno hemofilijo A ali B, ki so razvili zaviralce (protitelesa). Uporablja se za:

- zdravljenje epizod krvavitve,
- perioperativno obvladovanje krvavitev.

Kako deluje zdravilo CEVENFACTA

To zdravilo deluje, tako da povzroči krvni strdek na mestu krvavitve, kadar lastni faktorji strjevanja krvi telesa ne delujejo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo CEVENFACTA

Ne uporabljajte zdravila CEVENFACTA

- če ste alergični na eptakoga beta (aktiviranega) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na kunce ali kunčje beljakovine.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred zdravljenjem z zdravilom CEVENFACTA zdravniku povejte:

- če ste imeli v anamnezi aterosklerozo (če so vaše arterije so zožene zaradi bolezni), koronarno arterijsko bolezen (bolezen srca zaradi zoženja žil za dovajanje krvi v srce), cerebrovaskularno bolezen (bolezen žil, ki dovajanju kri v možgane), zmečkanine, septikemijo (resno okužbo krvi) ali krvne strdke;
- če imate bolezen srca, srčno popuščanje, nenormalne srčne ritme;
- če ste predhodno imeli pljučne strdke ali operacijo srca;
- če imate ali ste v preteklosti imeli katero koli drugo zdravstveno stanje.

Bolniki z znano preobčutljivostjo na kazein imajo lahko večje tveganje za preobčutljivostne reakcije. Če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivosti, je treba zdravljenje prekiniti in nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Simptomi lahko vključujejo koprivnico (srbeče podkožne otekline), srbenje, izpuščaj, težko dihanje, otekanje okrog ust in žrela, stiskanje v prsnem košu, piskanje, omotico ali omedlevico ter nizek krvni tlak.

Čeprav naslednjih stanj niso opazili, se lahko pri CEVENFACTA pojavijo:

- krvni strdki v arterijah v srcu (ki lahko povzročijo srčni infarkt ali angino pektoris), v možganih (kar lahko povzroči možgansko kap), v pljučih ali v globokih venah. Simptomi lahko vključujejo otekanje in bolečine v rokah, nogah ali trebuhu, bolečine v prsnem košu, težko dihanje, izgubo občutenja ali zmožnosti premikanja ter spremenjeno zavest ali govor.
- Preobčutljivostne ali anafilaktične reakcije. Simptomi lahko vključujejo koprivnico (srbeče podkožne otekline), srbenje, izpuščaj, težko dihanje, otekanje okrog ust in žrela, stiskanje v prsnem košu, piskanje, omotico ali omedlevico ter nizek krvni tlak.
- Zaviralci (protitelesa), ki povzročijo težave s krvavitvami.

Če katero od navedenih stanj velja za vas, morate to povedati zdravniku, preden uporabite zdravilo CEVENFACTA.

Pomembno je, da shranite številko serije prejetega zdravila CEVENFACTA. Vsakič, ko prejmete nov komplet zdravila CEVENFACTA, si zapišite datum in številko serije (ki je na embalaži za »Lot«) in te podatke shranite na varno mesto.

Mladostniki

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in mladostnike (stare 12 let ali več).

Druga zdravila in zdravilo CEVENFACTA

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Pred začetkom jemanja zdravila CEVENFACTA se posvetujte s svojim zdravnikom, če:

- jemljete ali ste pred kratkim jemali drug aktivirani faktor VII, aktivirani ali neaktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa,
- jemljete ali ste pred kratkim jemali faktor XIII,

saj lahko kombiniranje teh zdravil z zdravilom CEVENFACTA poveča tveganje za trombembolične dogodke (nastajanje krvnih strdkov v venah).

Pred začetkom jemanja zdravila CEVENFACTA hkrati s temi zdravili se posvetujte s svojim zdravnikom.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po uporabi zdravila CEVENFACTA se lahko pojavi omotica. Če se ta simptom pojavi pri vas, se morate vožnji in upravljanju strojev izogibati.

Zdravilo CEVENFACTA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na injekcijo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo CEVENFACTA

Zdravljenje s tem zdravilom mora začeti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije in/ali motenj strjevanja krvi.

Zdravilo CEVENFACTA je dobavljeno v obliki prahu, ki ga je treba pripraviti (rekonstituirati) s priloženim vehiklom in injicirati v veno (z intravensko injekcijo). Glejte navodila za uporabo na koncu tega navodila (poglavje 7).

Kdaj se zdraviti samostojno

Za injiciranje zdravil je potrebno posebno usposabljanje. Injiciranja ne poskušajte izvesti sami, razen če vas je vaš zdravstveni delavec ali center za zdravljenje hemofilije naučil, kako se to napravi.

Veliko ljudi z zaviralci se nauči samoinjiciranja oziroma injiciranja s pomočjo družinskega člana: ko boste usposobljeni, boste skupaj s kompletom zdravila CEVENFACTA potrebovali dodatno opremo za injiciranje, da boste lahko svoje krvavitve uspešno zdravili doma. Pred pripravo zdravila za injiciranje je treba zbrati vso potrebno opremo za injiciranje. Dodatno opremo za injiciranje vam bo zagotovil vaš zdravstveni delavec (npr. farmacevt ali center za zdravljenje hemofilije).

Zdravilo CEVENFACTA si je mogoče injicirati v centru za zdravljenje hemofilije, v ordinaciji zdravstvenega delavca ali doma. Za obvladovanje krvavitve je pomembno zdravljenje ob prvih znakih krvavitve.

Zdravljenje krvavitve začnite čim prej, najbolje v 2 urah.

- V primerih blage ali zmerne krvavitve (npr. v sklepu, površinski mišici, mehkem tkivu in sluznicah) se je treba zdraviti čim prej, najbolje doma.
- V primeru hude krvavitve (npr. krvavitve, ki predstavljajo grožnjo za življenje ali okončino [roko ali nogo], krvavitve v lobanji ali prebavilih [v želodcu ali črevesju]) morate poklicati svojega zdravnika.

Hude krvavitve običajno zdravijo v bolnišnici, prvi odmerek zdravila CEVENFACTA pa je mogoče dati že na poti do tja.

Brez posvetovanja z zdravnikom se ne zdravite dlje kot 24 ur.

- Vsakič, ko uporabite to zdravilo, o tem čim prej obvestite svojega zdravnika.
- Če krvavitev ne obvladate v 24 urah, nemudoma stopite v stik z zdravstvenim delavcem ali službo za nujno pomoč. Običajno boste potrebovali bolnišnično oskrbo.

Za navodila o rekonstituciji zdravila pred uporabo upoštevajte vodnik **Navodila za uporabo** na koncu tega navodila (poglavje 7).

Raztopino si injicirajte v veno v 2 minutah ali manj.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Odmerek

Zdravstveni delavec vam bo povedal, koliko zdravila CEVENFACTA morate uporabiti in kdaj ga uporabiti glede na vašo telesno maso, stanje in vrsto krvavitve.

Zdravljenje epizod krvavitev

Zdravljenje s tem zdravilom je treba začeti takoj, ko pride do krvavitve.

Blaga in zmerna krvavitve:

Pri blagih do zmernih epizodah krvavitev domače zdravljenje ne sme trajati dlje kot 24 ur. Domače zdravljenje je dovoljeno nadaljevati le po posvetovanju s centrom za zdravljenje hemofilije.

Huda krvavitev:

Če se doma pojavijo znaki ali simptomi hude krvavitve, morate takoj poiskati zdravniško pomoč. Začetni odmerek lahko prejmete na poti v center za zdravljenje hemofilije ali v ordinaciji zdravstvenega delavca, da se izognete vsakršni zamudi pri zdravljenju.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte ta navodila ali navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Postopek uporabe

Za navodila o rekonstituciji zdravila pred uporabo in o dajanju upoštevajte vodnik **Navodila za uporabo** na koncu tega navodila (poglavje 7).

Če ste uporabili večji odmerek zdravila CEVENFACTA, kot bi smeli

Če ste uporabili preveč zdravila CEVENFACTA, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo CEVENFACTA

Če ste pozabili uporabiti zdravilo CEVENFACTA, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosti neželeni učinki

(pojavijo se pri največ 1 od 10 ljudi)

- omotica
- glavobol
- nelagodje na mestu injiciranja
- podplutba na mestu injiciranja
- Zvišana telesna temperatura
- hematoma po posegu
- reakcije, povezane z injiciranjem

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte, se posvetujte z zdravnikom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila CEVENFACTA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za rekonstitucijo zdravila CEVENFACTA uporabite samo material, ki je priložen v kompletu.

Po rekonstituciji je treba zdravilo shraniti v viali in ga dati v 4 urah.
Neporabljeno raztopino je treba po 4 urah po rekonstituciji zavreči.
Tega zdravila ne uporabite, če opazite, da ima tekočina delce ali je po mešanju motna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo CEVENFACTA

- Učinkovina je rekombinantni koagulacijski faktor VIIa (eptakog beta (aktivirani))
- Druge pomožne snovi so:
prašek: argininijev klorid, izolevcin, sodium citrat, glicin, lizinijev klorid, polisorbit 80, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).
Vehikel: voda za injekcije
Glejte poglavje 2 z naslovom »Zdravilo CEVENFACTA vsebuje natrij«.

Prašek za raztopino za injiciranje vsebuje: 1 mg/vialo (ustreza 45 ki.e./vialo), 2 mg/vialo (ustreza 90 ki.e./vialo), 5 mg/vialo (ustreza 225 ki.e./vialo).

Po rekonstituciji je koncentracija raztopine približno 1 mg/ml (45 ki.e./ml) eptakoga beta (aktiviranega). 1 ki.e. je enaka 1000 i.e. (mednarodnim enotam).

Izgled zdravila CEVENFACTA in vsebina pakiranja

Viala s praškom vsebuje bel do sivobel liofiliziran prašek, napolnjena brizga z vehiklom pa bistro in brezbarvno raztopino. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo neprozorna.

Vsako pakiranje zdravila CEVENFACTA vsebuje:

- 1 stekleno vialo praška (1 mg) za raztopino za injiciranje,
- 1 sterilni nastavek za vialo za rekonstitucijo, opremljen s 5- μ m filtrom,
- 1 napolnjeno brizgo z vodo za injekcije,
- 1 bat brizge in končno zaporko.

Velikosti pakiranj: 1 mg (45 ki.e.), 2 mg (90 ki.e.) in 5 mg (225 ki.e.).

Imetnik dovoljenja za promet

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies
Tour W
102 Terrasse Boieldieu 19^{ème} Étage
92800 Puteaux
Francija

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

NAVODILA ZA UPORABO:

PREDEN ZAČNETE UPORABLJATI ZDRAVILO CEVENFACTA, POZORNO PREBERITE TA NAVODILA

Zdravilo CEVENFACTA je dobavljeno v obliki praška. Pred injiciranjem ga je treba pripraviti (rekonstituirati) z vehiklom, priloženim v brizgi. Vehikel je voda za injekcije. Rekonstituirano zdravilo CEVENFACTA je treba injicirati v veno (samo za intravensko uporabo).

Komplet vsebuje opremo, potrebno za rekonstitucijo tega zdravila. Za injiciranje zdravila po rekonstituciji potrebujete dodatne materiale. Te materiale vam bo zagotovil vaš zdravstveni delavec (npr. farmacevt ali center za zdravljenje hemofilije).

Zdravnik ali medicinska sestra bosta vam in/ali vašemu skrbniku ob prvi uporabi pokazala, kako pripraviti in injicirati zdravilo CEVENFACTA. Tega kompleta ne uporabljajte brez ustreznega usposabljanja s strani zdravstvenega delavca ali centra za zdravljenje hemofilije.

Pri pripravi in injiciranju zdravila uporabljajte čisto in sterilno (aseptično) tehniko.

Vaš komplet zdravila CEVENFACTA vsebuje:

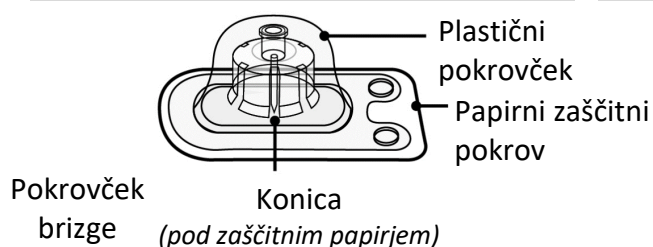
- 1 stekleno vialo s praškom (1 mg) za raztopino za injiciranje,
- 1 sterilni nastavek za vialo za rekonstitucijo, opremljen s 5- μ m filtrom,
- 1 napolnjeno brizgo z vodo za injekcije,
- 1 bat brizge in končno zaporko.

Viala s praškom

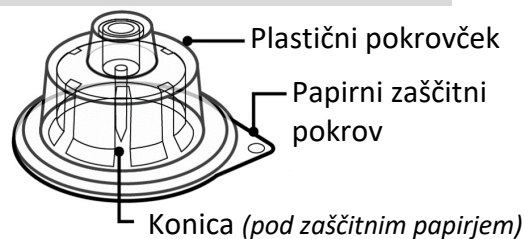


Nastavki za vialo* in embalaža

Nastavek za vialo 1 mg in 2 mg



Nastavek za vialo 5 mg

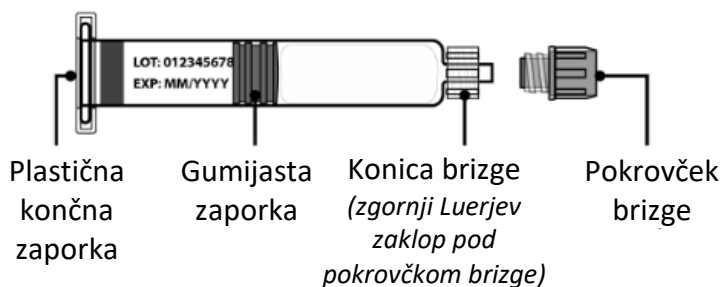


***OPOMBA: Vaš komplet zdravila CEVENFACTA bo vseboval samo en nastavek za vialo.**

Bat brizge

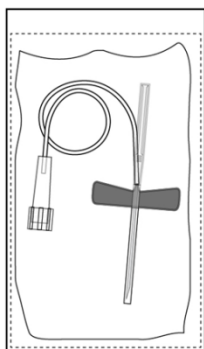


Brizga, napolnjena s topilom



Potrebovali boste tudi sterilni komplet za injiciranje (cevko in iglo z metuljem), sterilno plastično brizgo, sterilne alkoholne blazinice in zabojnik za ostre odpadke, ki ustreza veljavnim lokalnim predpisom in standardom. **Ta material ni vključen v pakiranje zdravila CEVENFACTA.** Te dodatne materiale vam bo zagotovil vaš zdravstveni delavec (npr. farmacevt ali center za zdravljenje hemofilije).

Kompleta za infundiranje



Plastična brizga



Alkoholna blazinica



Zabojnik za ostre odpadke



1) Zberite opremo in pripravite vialo

- Iz embalaže vzemite ustrezno število kompletov zdravila CEVENFACTA, ki jih potrebujete za dajanje predpisanega odmerka, sterilni komplet za injiciranje (ni priložen) in alkoholno blazinico (ni priložena).

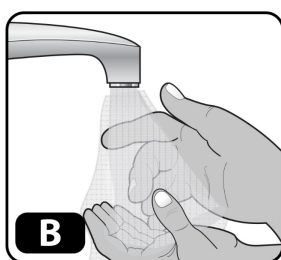
Ne uporabite kompleta s pretrganim pečatom ali takega, za katerega sumite, da je kontaminiran. Namesto tega uporabite nov komplet.

- Preverite rok uporabnosti ob strani kompleta (slika A).

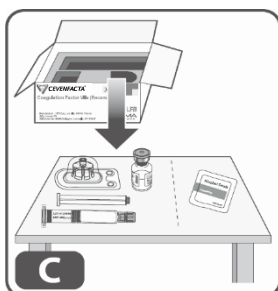
Če je rok uporabnosti potekel, kompleta ne uporabljajte.



- Preverite ime, jakost in barvo pakiranja, da se prepričate, ali vsebuje pravo zdravilo (1 mg pakiranje je rumeno, 2 mg pakiranje zeleno, 5 mg pa vijolično).
- Preden začnete s koraki za rekonstitucijo zdravila CEVENFACTA, očistite ravno površino.
- Roke si umijte z milom in vodo ter jih posušite s čisto brisačo ali na zraku (**slika B**).



- Vsebino enega kompleta in eno alkoholno blazinico odstranite iz embalaže. Predmete postavite na čisto površino (**slika C**).



- Preglejte vso vsebino kompleta. Prepričajte se, da ima vsaka viala brizgo ustrezne barve.

Vsebine kompleta ne uporabljajte, če vam pade na tla ali je poškodovana. Namesto tega uporabite nov komplet.

- Če viala in napolnjena brizga še nista na sobni temperaturi, poskrbite, da bosta dosegli sobno temperaturo. To lahko storite, tako da ju držite v rokah, dokler ne bosta tako topli kot vaše roke.

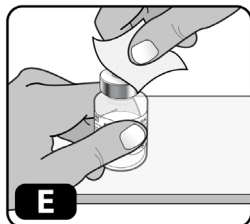
Viale in napolnjene brizge ne segrevajte na noben drug način.

- Z viala odstranite plastični pokrovček (**slika D**).

Če je pokrovček odvit ali manjka, viala ne uporabljajte.



- Gumijasto zaporko obrišite z alkoholno blazinico (**slika E**) in pustite, da se nekaj sekund suši na zraku, tako poskrbite, da bo čim bolj brez mikrobov.

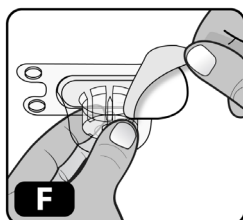


- Po čiščenju z blazinico **se gumijaste zaporke ne dotikajte s prsti in ne dovolite, da se dotakne katerega koli drugega predmeta**, dokler ne pritrdite nastavka za vialo, saj lahko s tem prenesete mikrobe.

2) Pritrdite nastavek za vialo

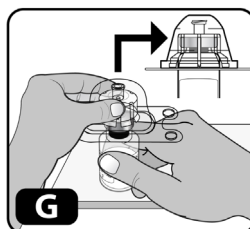
- Zaščitni papirni pokrov odlepите z embalaže nastavka za vialo (**slika F**).

Če zaščitni papirni pokrov ni popolnoma zaprt ali če je pretrgan, nastavka za vialo ne uporabljajte.

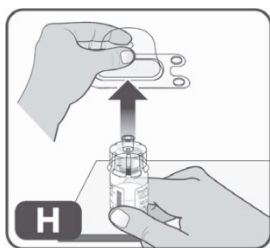


Nastavka za vialo iz zaščitnega pokrova ne vzemite s prsti. Če se dotaknete konice nastavka za vialo, se lahko nanjo prenesete mikrobe s prstov.

- Vialo postavite na čisto ravno površino in jo z eno roko držite. Z drugo pa plastični pokrov (z nastavkom za vialo v notranjosti) držite neposredno nad vialo, konico nastavka pa poravnajte s sredino sive gumijaste zaporke.
- Plastični pokrov trdno pritisnite navzdol, tako da konica nastavka za vialo prebije gumijasto zaporko (morda boste slišali/videli, kako se »zaskoči«) (**slika G**).



- Nekoliko stisnite plastični pokrovček in ga dvignite, da ga boste lahko odstranili iz nastavka za vialo (**slika H**).



Ko odstranite plastični pokrov, se vrha nastavka za vialo ne dotikajte, da ne bi prišlo do prenos mikrobov s prstov.

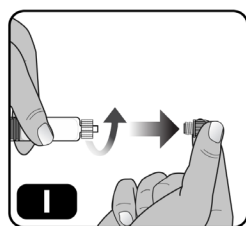
OPOMBA Nastavek za 5 mg vialo se morda ne bo popolnoma prilegal na vialo, pa je kljub temu popolnoma funkcionalen. Kot smo že omenili, bo komplet zdravila CEVENFACTA vseboval samo en nastavek za vialo: tistega, ki je primeren za vialo, ki je del kompleta.

3) Pritrdite napolnjeno brizgo in nastavite bat.

- Odstranite pokrovček z napolnjene injekcijske brizge, tako da z eno roko držite glavo brizge, z drugo roko pa odvijte njen pokrovček (zasučite ga v levo) (**slika I**).

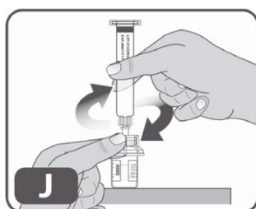
Ne dotikajte se konice brizge pod pokrovčkom, da ne bi prišlo do prenosa mikrobov s prstov.

Napolnjene injekcijske brizge ne uporabljajte, če njen pokrovček ni pravilno nameščen ali če manjka (slika F).



- Držite za robove nastavka za vialo in napolnjeno injekcijsko brizgo nekajkrat privijte (zasučite v desno) za nekaj obratov, tako da se bo začela zategovati (**slika J**).

Pazite, da je ne zategnete preveč, saj boste morali brizgo pozneje odstraniti.



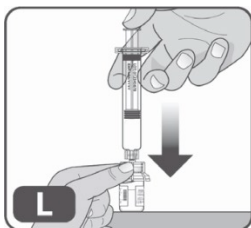
- Za namestitev bata na brizgo z eno roko držite bat za široki zgornji konec, z drugo roko pa glavo brizge.
- Bat vstavite v brizgo in ga privijte za nekaj obrati (zasučite v desno), tako da ga pritrdite na sivo gumijasto zaporko v brizgi (**slika K**).



4) Zdravilo v viali zmešajte

- Bat zelo počasi potisnite proti spodnjemu delu brizge, tako da vso tekočino iz brizge prenesete v vialo (slika L).

Ne pritiskajte ga prehitro, saj lahko to povzroči odvečno penjenje in zrak v viali.



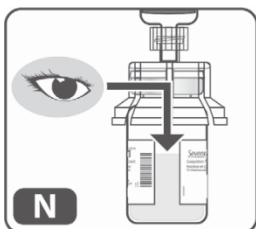
- Vialo nežno zasučite ali povaljajte med rokami, dokler se ves prašek ne raztopi (slika M).

Viale ne pretresite, saj bi zaradi tega nastala pena in zrak.



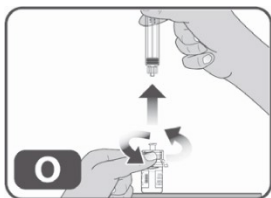
- Zmešano raztopino preglejte (slika N). Biti mora bistra do rahlo neprozorna. Ves prašek se mora raztopiti, v tekočini pa ne smejo plavati delci.

Tega zdravila ne uporabite, če opazite, da ima tekočina delce ali je po mešanju motna. Začnite znova z novim kompletom.



5) Odstranite prazno brizgo z nastavka za vialo.

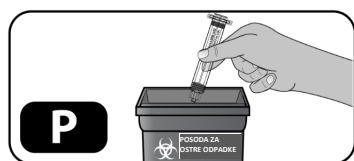
- Brizgo odvijte z nastavka za vialo (zasučite v levo), tako da jo povsem snamete, pri tem pa pazite, da ne uvlečete zdravila (slika O).



- Prazno brizgo vrzite v odobren zabojnik za ostre predmete (**slika P**).

Nastavka za vialo ne odstranite.

Ne dotikajte se vrha Luerjevega zaklopa nastavka za vialo. Če se ga dotaknete, lahko nanj prenesete mikrobe s prstov.



6) Zmešajte dodatne vial(e) in odmerek injicirajte.

- Če vaš odmerek zahteva več kot eno vialo, zgornje korake ponovite z dodatnimi kompleti, dokler ne dosežete želenega odmerka.
- Tekoče zdravilo iz vial(e) izvlecite z uporabo sterilne brizge, ki jo dobite v specializirani lekarni in ki je dovolj velika, da je vanjo mogoče uvleči predpisani odmerek.
- Zdravilo CEVENFACTA je treba uporabiti v 4 urah po rekonstituciji (**slika Q**).

Ne uporabljajte ga, če je od rekonstitucije minilo več kot 4 ure.



- Zdravilo CEVENFACTA si lahko po navodilih zdravstvenega delavca daste kot injekcijo, ki si jo injicirate v veno v 2 minutah ali prej.

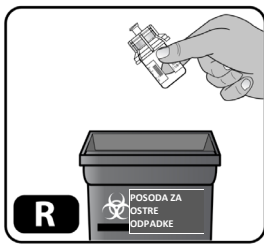
7) Prazne vial(e) zdravila zavržite.

- Po rekonstituciji in injiciranju vialo s priloženim nastavkom, injekcijsko brizgo in vse druge odpadne materiale varno zavržite v odobren zabojnik za ostre predmete (**slika R**).

Ne zavržite jih med običajne gospodinjske odpadke.

Viale in nastavka za vialo ne ločite, preden jih zavržete.

Komponent kompleta ne uporabite ponovno.



Upoštevajte veljavne lokalne predpise in standarde za pravilno odstranjevanje vsebine zabojnika za ostre predmete.

Shranjevanje

Zdravilo CEVENFACTA je dobavljeno v kompletu, ki ga je treba hraniti pri temperaturi manj kot 30 °C.

Vsebine komplete ne odpirajte, dokler niste pripravljeni, da jo uporabite.

Brizg, ki vsebujejo rekonstituirano raztopino zdravila CEVENFACTA, ne zamrzujte ali shranjujte.

Izogibajte se izpostavljanju rekonstituirane raztopine zdravila CEVENFACTA neposredni svetlobi.

Pomembne informacije

Zdravilo CEVENFACTA je namenjeno samo za injiciranje v veno (intravenozno dajanje). Ne injicirajte ga na noben drug način, na primer pod kožo (subkutano) ali v mišico (intramuskularno).

Če imate težave, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.