

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SEVENFACTA 1 mg (45 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор
SEVENFACTA 2 mg (90 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор
SEVENFACTA 5 mg (225 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

SEVENFACTA 1 mg (45 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 1 mg ептаког бета (eptacog beta) (активиран) (45 KIU/флакон), което съответства на концентрация приблизително 1 mg/ml (45 KIU/ml) след реконституиране с 1,1 ml вода за инжекции.

SEVENFACTA 2 mg (90 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 2 mg ептаког бета (eptacog beta) (активиран) (90 KIU/флакон), което съответства на концентрация приблизително 1 mg/ml (45 KIU/ml) след реконституиране с 2,2 ml вода за инжекции.

SEVENFACTA 5 mg (225 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 5 mg ептаког бета (eptacog beta) (активиран) (225 KIU/флакон), което съответства на концентрация приблизително 1 mg/ml (45 KIU/ml) след реконституиране с 5,2 ml вода за инжекции.

Активността (IU) се определя чрез коагулационен анализ. 1 KIU се равнява на 1 000 IU (международни единици).

Ептаког бета (активиран) е рекомбинантен коагулационен фактор VIIa (rFVIIa) с молекулна маса приблизително 50 000 далтона, получен от заешко мляко чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Бял до почти бял лиофилизиран прах.
Разтворител: бистър и безцветен разтвор.

pH на развора е приблизително 6. Осмолалитетът му е приблизително 290 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

SEVENFACTA е показан при възрастни и юноши (на 12 и повече години) за лечение на епизоди на кървене и за профилактика на кървене при лица, подложени на хирургични или инвазивни процедури при следните групи пациенти:

- при пациенти с вродена хемофилия с висок инхибиторен титър към коагулационните фактори VIII или IX (т.е. ≥ 5 Бетезда единици (BU));
- при пациенти с вродена хемофилия с нисък инхибиторен титър (BU <5), но при които се очаква да имат висок анамнестичен отговор към приложението на фактор VIII или фактор IX или се очаква да бъдат рефрактерни към увеличена доза FVIII или FIX.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и наблюдава от лекар с опит в лечението на хемофилия и/или нарушения на кръвосъсирването.

Дозировка

Дозата и продължителността на лечението зависят от местоположението и тежестта на кървенето или вида на операцията/процедурата, необходимостта от спешна хемостаза, честота на приложение и установения по време на предишни случаи на кървене отговор на пациента към средства, заобикалящи активността на FVIIa .

Резултатите от лабораторната(ите) оценка(и) на коагулацията (протромбиново време (PT)/международно нормализирано съотношение (INR), активирано парциално тромбoplastиново време (APTT), коагулационна активност на FVII (време на съсирване) (FVII:C)) не е задължително да корелират с хемостатичната ефективност на този лекарствен продукт или да я прогнозират.

Дозата, честотата и продължителността на терапията с SEVENFACTA трябва да се основават на клиничния отговор на пациента и оценката на хемостазата.

Не са определени максимални поносими дози на този лекарствен продукт и не са проучвани кумулативни дневни дози по-големи от 1 025 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Лечение на епизоди на кървене

Лечението с този лекарствен продукт трябва да започне веднага в случай на поява на кървене.

Препоръчителната начална доза трябва да се коригира въз основа на критериите, поосечени в Таблица 1.

При леки до умерени епизоди на кървене, продължителността на домашното лечение не трябва да надвишава 24 часа. Само след консултация с центъра за лечение на хемофилия може да се обмисли продължаване на домашното лечение.

Ако се появят признаци или симптоми на тежко кървене в домашни условия, пациентите трябва да потърсят незабавно медицинска помощ. Междувременно, за да се избегне забавяне на лечението, може да се приложи начална доза в домашни условия.

При всички случаи, когато не се постига адекватен хемостатичен отговор (напр., в рамките на 24 часа след първото приложение на SEVENFACTA при леки и умерени епизоди на кървене), трябва да се обмислят алтернативни терапии.

Таблица 1: Дозировка за лечение на епизоди на кървене

Вид на кървенето	Препоръки за схема на прилагане	Продължителност на терапията
<p>Леко и умерено</p> <p>Стави, повърхностни мускули, меки тъкани и лигавици</p>	<p>Многократно приложение на 75 µg/kg на всеки 3 часа до постигане на хемостаза.</p> <p>или</p> <p>Приложение на начална доза 225 µg/kg. Ако не се постигне хемостаза в рамките на 9 часа, може да се прилагат допълнително дози от 75 µg/kg на всеки 3 часа, ако е необходимо, за да се постигне хемостаза.</p> <p>При избора на началната доза на този лекарствен продукт трябва да се вземат предвид следните фактори:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тежестта и мястото на кървене и необходимостта от спешна хемостаза • честота на приложение • установен по време на предишни случаи на кървене отговор на пациента към средства, заобикалящи активността на FVIIa. 	<p>Продължете терапията, за да подпомогнете оздравяването и да предотвратите повторни кръвоизливи след хемостаза, за да поддържате хемостатичната запушалка.</p> <p>Мястото и тежестта на кървенето трябва да определят продължителността на терапията.</p>
<p>Тежко</p> <p>Животозастрашаващ или застрашаващ крайниците кръвоизлив, увреждане на илиопсоас и дълбоките мускули с нервно-мускулно засягане, ретроперитонеален, вътречерепен или стомашно-чревен кръвоизлив.</p>	<p>Първоначално приложение на 225 µg/kg, последвано 6 часа по-късно, ако е необходимо, от 75 µg/kg на всеки 2 часа до постигане на хемостаза.</p> <p>Следващо прилагане:</p> <p>След постигане на хемостаза решението за прилагане трябва да се основава на клиничната оценка и на вида на кървенето, като се имат предвид съответните предупреждения и предпазни мерки (вж. точка 4.4).</p>	<p>Продължете терапията, за да подпомогнете оздравяването и да предотвратите повторни кръвоизливи.</p> <p>Мястото и тежестта на кървенето и използването на други прокоагулантни терапии трябва да определят тежестта на терапията.</p>

В клиничното проучване PerSept 1 опитът с тежки кръвоизливи е ограничен.

Предотвратяване на кървене по време на хирургични или инвазивни процедури

Дозировката на SEVENFACTA за предотвратяване на кървене при хирургични интервенции или инвазивни процедури (периоперативно лечение) е дадена в Таблица 2.

Таблица 2: Дозировка за периоперативно овладяване на кървене

Вид хирургична процедура	Препоръки за схема на прилагане	Продължителност на терапията
<p>Малка</p> <p>Включително неусложнена</p>	<p>Начална доза:</p> <p>75 µg/kg непосредствено преди операцията или началото на инвазивната процедура; след това</p>	<p>Повечето малки процедури трябва да се третира в продължение</p>

екстракция на зъб, периферно поставяне на централен катетър, поставяне на Port-a-Cath и др.	<p>Следващи дози: Многократно приложение на 75 µg/kg на всеки 2 часа през първите 48 часа след началната доза.</p>	<p>на 48 часа, за да се постигне хемостаза.</p> <p>По преценка на лекаря този лекарствен продукт може да се прилага на интервали, по-големи от на всеки 2 часа и/или за период по-кратък от 48 часа.</p>
Голяма	<p>Дози през предоперативния период и по време на операцията: 200 µg/kg непосредствено преди операцията, последвани от 75 µg/kg на всеки 2 часа по време на операцията</p> <p>През постоперативния период могат да се прилагат следните дози :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Първите 48 часа: 75 µg/kg на всеки 2 часа • Дни 3-4: 75 µg/kg на всеки 2 до 4 часа • Дни 5-6: 75 µg/kg на всеки 2 до 6 часа • Дни 7-10: 75 µg/kg на всеки 2 до 8 часа • От 11-ия нататък: 75 µg/kg на всеки 2 до 12 часа <p>Дозата и интервалите на прилагане могат да бъдат коригирани от лекуващия лекар въз основа на клиничната оценка и известния отговор на пациента към средства, заобикалящи активността на FVIIa.</p> <p>След операцията също се препоръчва приложение на SEVENFACTA (75 µg/kg), както и преди поставяне на дренаж, отстраняване на конци или физиотерапия.</p>	<p>Този лекарствен продукт трябва да се прилага в продължение на минимум 5 следоперативни дни (120 часа) и толкова дълго колкото е необходимо, за да се постигне хемостаза и да се подпомогне заздравяването на раната.</p>

Внимателното проследяване е важно за ранното откриване на потенциални следоперативни случаи на кървене, които могат да налагат коригиране на интервалите на прилагане.

Специална популация

Схемата на дозиране при пациенти в старческа възраст и при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане все още не е установена (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Ефикасността на SEVENFACTA при деца на възраст <12 години не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.1, но не може да се направи препоръка за дозировка.

В съответствие с препоръките на Европейската агенция по лекарствата, няма подходяща употреба на SEVENFACTA за лечение на вродена хемофилия в педиатричната популация от раждането до по-малко от 6 месеца.

Начин на приложение

За инструкции относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

Приложете разтвора като интравенозна болус инжекция за 2 минути или по-малко.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към зайци или заешки протеини.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Тромбоза

Информацията за безопасността на този лекарствен продукт при пациенти с анамнеза за артериална или венозна тромбоемболична болест е ограничена, тъй като такива пациенти са изключени от клиничните проучвания на SEVENFACTA. Такива реакции са докладвани при клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение с ептаког алфа и aPCC/PCC (активиран и неактивиран протромбинов комплекс).

Следните пациенти могат да бъдат изложени на повишен риск от тромбоемболични събития при употребата на този лекарствен продукт:

- анамнеза за вродена или придобита хемофилия, получаващи съпътстващо лечение с aPCC/PCC или други хемостатични средства (вж. точка 4.5);
- анамнеза за атеросклероза, коронарна болест на сърцето, мозъчносъдова болест, травма от удар, септицемия или тромбоемболизъм .

Пациентите, на които е прилаган този лекарствен продукт, трябва да бъдат наблюдавани за появата на признаци и симптоми на активиране на коагулационната система или тромбоза. Когато има лабораторно потвърждение за интравазална коагулация или наличие на клинична тромбоза, дозата на този лекарствен продукт трябва да се намали или лечението да се спре, в зависимост от състоянието на пациента.

Реакции на свръхчувствителност

При този лекарствен продукт могат да възникнат реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия. Симптомите могат да включват уртикария, сърбеж, обрив, затруднено дишане, подуване около устата и гърлото, стягане в гърдите, хрипове, замаяност или припадък и ниско кръвно налягане. В случай на реакции на свръхчувствителност, пациентите трябва да преустановят лечението и да потърсят незабавно медицинска помощ.

Пациенти с известна IgE-базирана свръхчувствителност към казеин може да са изложени на по-висок риск от реакции на свръхчувствителност. Ако се появят признаци или симптоми на свръхчувствителност, лечението трябва да се прекрати. Последващо лечение с този лекарствен продукт трябва да се основава на задълбочена оценка на рисковете и ползите.

Неутрализиращи антитела

При употребата на този лекарствен продукт могат да се появят неутрализиращи антитела. Ако лечението с този лекарствен продукт не води до адекватна хемостаза, тогава трябва да се подозира развитието на неутрализиращи антитела като възможна причина и според клиничните показания трябва да се извърши изследване.

Неутрализиращи антитела към други продукти, съдържащи фактор VIIa, са наблюдавани при пациенти с вроден дефицит на фактор VII, неodobreno показание на ептаког бета (активиран).

Пациенти в старческа възраст

Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт все още не са установени при пациенти в старческа възраст. Липсват данни.

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт все още не са установени при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Липсват данни.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на инжекция, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействие с този лекарствен продукт .

Клиничният опит при употребата на други продукти, съдържащи FVIIa, показва повишен риск от тромботични събития когато се използват едновременно с концентрати на активиран протромбинов комплекс (вж. точка 4.4).

Въз основа на неклинично проучване с ептаког алфа (вж. точка 5.3) също не се препоръчва комбинирането на rFVIIa и rFXIII. Липсват клинични данни за взаимодействието между rFVIIa и rFXIII.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на ептаког бета (активиран) при бременни жени.

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на този лекарствен продукт по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ептаког бета (активиран) се екскретира в кърмата. Не са провеждани проучвания за оценка на влиянието на ептаког бета (активиран) върху секрецията на мляко или наличието му в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапия с SEVENFACTA, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Проучванията върху животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху фертилитета при мъжките. Липсват данни относно фертилитета при хора. Затова ефектът на ептаког бета (активиран) по отношение на мъжкия и женския фертилитет е неизвестен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Активното вещество ептаког бета (активиран) може да окаже незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. След прилагане на активното вещество ептаког бета (активиран) може да се появи замаяване (вж.точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общо 103 пациенти са получили поне една доза ептаког бета (активиран). Общата популация за безопасност, използвана за интегрирания анализ (вж. таблица 3) включва 75 пациенти с уникален код в четири клинични проучвания с експозиция на 3 418 инжекции при общо 1 117 епизода на лечение. Най-често съобщаваните нежелани реакции са дискомфорт на мястото на инфузията (1,3%), хематом на мястото на инфузията (1,3%), постпроцедурен хематом (1,3%), реакция, свързана с инфузията (1,3%), повишена телесна температура (1,3%), замаяност (1,3%) и главоболие (1,3%). Двадесет и осем (28) други пациенти са получили единична доза ептаког бета (активиран) чрез интравенозна болус инжекция в пето клинично проучване (Проучване LFB-FVIIA-009-19): по-долу е предоставено обобщение на данните за безопасност от проучване LFB-FVIIA-009-19.

Педиатрична популация

От 75-те пациенти, включени в интегрирания анализ за безопасност, 34 са юноши и деца: 13 (17%) са на възраст <6 години, 15 (20%) са на възраст от 6 до по-малко от 12 години и 6 (8%) са на възраст < 18 години.

Очаква се честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца да бъдат същите като при възрастни.

Табличен списък на нежеланите реакции

В този раздел са използвани следните категории по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка категория по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3 списък на нежеланите реакции.

Таблица 3: Нежелани реакции от сборни клинични проучвания

Система Орган Клас	Нежелани реакции (предпочитан термин)	Честота
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести
	Главоболие	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Дискомфорт на мястото на инфузията	Чести
	Хематом на мястото на инфузията	Чести
Изследвания	Повишена телесна температура	Чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Постпроцедурен хематом	Чести
	Реакция, свързана с инфузията	Чести

В проучване LFB-FVIIa-009-19, само един лек епизод на главоболие (в групата с 75 µg/kg) е оценен като свързан с ептаког бета (активиран) и е отшумял до края на проучването. Не е имало сериозно нежелано събитие.

Като цяло данните за безопасност от проучване 009-19 не променят профила на безопасност на SEVENFACTA, описан по-горе.

Описание на избрани нежелани реакции

Имуногенност

В сборните данни за безопасност от трите основни клинични проучвания PerSept, 5 от 60 пациенти са имали положителен тест за анти-SEVENFACTA антитела при скрининг на изходното ниво (преди експозицията на този лекарствен продукт) и при посещенията за проследяване. Двама пациенти са имали преходни анти-SEVENFACTA антитела, установени чрез допълнителен потвърждаващ тест за анти-SEVENFACTA антитела; те са били потвърдени като неутрализиращи антитела.

Нито един пациент не е развил антитела срещу заешки млечен протеин по време на лечението с този лекарствен продукт. Въпреки това, както при всички протеини, използвани за лечение, съществува потенциал за имуногенност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране при клиничните проучвания.

Схемата на дозиране не трябва да се променя целенасочено, така че да се надвишават препоръчителните дози поради липсата на информация за допълнителния риск, който може да възникне.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Фактори на кръвосъсирването, АТС код: B02BD08

Механизъм на действие

При нормални условия, FVIIa е факторът, иницииращ коагулацията след взаимодействието му с тъканния фактор (TF) на клетъчната повърхност. След като комплексът се образува, той активира главно фактор X до фактор Xa, а също и фактор IX до IXa. Активирането на фактор X до фактор Xa инициира общия път на коагулационната каскада, при който протромбинът се активира до тромбин и след това превръща фибриногена във фибрин, за да се образува хемостатична запушалка, като по този начин се постига образуване на съсирек на мястото на кръвоизлива (хемостаза). Тази реакция се усилва неколкостранно в присъствието на фактор VIII и фактор IX.

При пациенти с хемофилия А или В молекулите на фактор VIII и фактор IX липсват или са нефункционални, което предотвратява амплификацията на коагулацията. Това води до тежки кръвоизливи, които понякога могат да бъдат животозастрашаващи.

При тези пациенти FVIIa активира коагулацията чрез естествен „TF-зависим“ механизъм.

Въпреки това терапевтичните дози, необходими за постигане на хемостаза чрез използване на FVIIa, са много по-високи от нормалната концентрация на FVII(a) в кръвообращението.

Присъствието на тези много по-високи от естествените нива на FVIIa индуцира два допълнителни пътя на коагулация.

Вторият път на коагулация, „TF-независим“ води подобно на „TF-зависимия“ механизъм на действие до генериране на FXa на повърхността на активираните тромбоцити, без да е необходимо TF да закрепва FVIIa на клетъчната повърхност и да променя нейната структура. В допълнение, използването на високи дози FVIIa облекчава и естественото и постоянно инхибиране на FVIIa от цимогена FVII.

По третия път FVIIa се конкурира с активирания протеин C (aPC) като се свързва с ендотелния рецептор за протеин C (endothelial protein C receptor, EPCR). По този начин FVIIa забавя антикоагулацията като ограничава разцепването на фактор Va, кофактор на FXa, от aPC.

Комбинацията от тези три пътя позволява на FVIIa да заобиколи нуждата от FVIIIa или FIXa, възстановявайки хемостазата в тяхно отсъствие или дори в присъствието на инхибитори.

Фармакодинамични ефекти

Оценките на коагулацията според лабораторните изследвания не е задължително да корелират с хемостатичната ефективност на този лекарствен продукт или да я прогнозира.

В клиничното проучване Фаза 1b този лекарствен продукт демонстрира зависим от дозата и концентрацията фармакодинамичен ефект върху коагулационната система, включително съкращаване на aPTT и PT и повишаване на стойностите при теста за генериране на тромбин с тромбоцити (TGT) и максималната твърдост на съсирека (фибринова тромбоеластометрия).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на този лекарствен продукт е оценена в три клинични проучвания фаза 3 при 60 пациенти от мъжки пол с вродена хемофилия А или В с инхибитори. Безопасността на този лекарствен продукт е оценена в тези три клинични проучвания, а също и в проучването Фаза 1b (15 пациенти) и в допълнително клинично проучване с фармакокинетична оценка като основна цел (28 пациенти), при общо 103 пациенти от мъжки пол с уникални кодове с вродена хемофилия А или В с инхибитори.

Ефикасност при лечение на кървене при възрастни и юноши

PerSept 1 е фаза 3, многоцентрово, отворено, рандомизирано, кръстосано проучване на две начални схеми на прилагане. Главните цели на това проучване са да се оцени безопасността и ефикасността на две схеми на прилагане на лекарствения продукт при всички видове тежест на епизодите на кървене (леки, умерени и тежки), както и да се оцени неговата фармакокинетика. Съгласно протокола на проучването в него трябва да бъдат включени пациенти на възраст ≥ 12 години (до 75 години включително) с вродена хемофилия А или В с инхибитори на FVIII или FIX (положителен тест за инхибитори с праг в BU, зададен на 5).

Пациентите, които отговарят на всички критерии за включване са рандомизирани да започнат проучването със схема на лечение с този лекарствен продукт 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ или 225 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Двадесет и седем възрастни пациенти и пациенти в юношеска възраст (на възраст ≥ 12 години до по-малко от 65 години) са включени и оценени при лечение на 468 епизода на кървене с медиана 12 епизода на кървене на пациент.

В Таблица 4 са предоставени резултатите от анализа на дела на успешно лекуваните епизоди на кървене, с отговор „добър“ или „отличен“ (по четиристепенна оценъчна скала), независимо от тежестта, 12 часа след първоначалното приложение на този лекарствен продукт (първична крайна точка на ефикасност), като липсващите отговори се приемат като неуспешни.

Таблица 4: Дял на епизодите на кървене с отговор „добър“ или „отличен“, независимо от тежестта, 12 часа след първоначалното приложение на SEVENFACTA (популация на лечение) – липсващите отговори се приемат като неуспешни – проучване PerSept 1.

	Начална схема на прилагане по време на епизод на кървене		Общо (N=27)
	75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (N=25)	225 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (N=25)	
Брой епизоди на кървене	252	216	468
Брой успешно лекувани епизоди на кървене	204 (81,2%)	195 (90,3%)	399 (85,3%)
Брой неуспешно лекувани епизоди на кървене	48 (19,0%)	21 (9,7%)	69 (14,7%)
Дял на успешно лекувани епизоди на кървене [95% CI]	0,810 [0,709, 0,910]	0,903 [0,829, 0,977]	0,853 [0,770, 0,935]
p-стойност ¹	<0,001	<0,001	<0,001

Съкращение: CI = доверителен интервал

Забележки: Таблица, стратифицирана според действителната схема на прилагане по време на епизода на кървене. Пациенти, които са завършили Фаза А без никакви опасения по отношение на безопасността, са започнали лечение във Фаза В по същата схема на лечение с SEVENFACTA, към който са били рандомизирани във Фаза А (75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ или 225 $\mu\text{g}/\text{kg}$). След това пациентът е прехвърлян към алтернативната схема на лечение на всеки 12 седмици до края на проучването.

¹ p-стойност от едностранния тест за нормална апроксимация на H_0 : $p \leq 0,55$, където p е истинският дял на успешно лекуваните епизоди на кървене на 12 часа, с корекция на корелацията между епизодите на кървене за даден пациент. Тестът проведен на ниво 0,0125 (коригиран от 0,025 до 0,0125, за да се отчете множествеността на тестовете).

PerSept : Програма за оценка на ефикасността на рекомбинантен фактор Седем чрез проспективни клинични проучвания (*Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials*)

В допълнение, на 24 часа повечето от епизодите на кървене са съобщени с оценка „добър“ или „отличен“; отговорът е 96,7% [93,3%, 100%] и 99,5% [98,6%, 100%] при схемите съответно от 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ и 225 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Медианата на времето за постигане на „добра“ и „отлична“ оценка от пациента за епизод на кървене е 5,98 часа за схема на прилагане от 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ и 3 часа за схема на прилагане от 225 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Що се отнася до консумацията на лекарствения продукт, за лечение на епизод на кървене са необходими средно 1 и 2 инжекции съответно при схемата от 225 и 75 µg/kg.

PerSept 2 е Фаза 3 глобално, многоцентрово, отворено, рандомизирано, кръстосано проучване на две начални схеми на прилагане. Главните цели на това проучване са да се оцени безопасността и ефикасността на две схеми на прилагане на лекарствения продукт при всички видове тежест на епизодите на кървене (леки, умерени и тежки), както и да се оцени неговата фармакокинетика. В проучването са включени пациенти на възраст <12 години с вродена хемофилия А или В с инхибитори на FVIII или FIX (положителен тест за инхибитори с праг в ВU, зададен на 5).

Пациентите, които отговарят на всички критерии за включване, са рандомизирани да започнат проучването със схема на лечение с този лекарствен продукт 75 µg/kg или 225 µg/kg.

Включени са двадесет и пет деца (на възраст от 11,3 месеца до <12 години) и са оценени при лечението на 549 епизода на кървене с медиана 17 епизода на кървене на пациент .

Резултатите от анализа на дела на успешно лекуваните епизоди на кървене с отговор „добър“ или „отличен“ (по четиристепенна оценъчна скала), независимо от тежестта, 12 часа след първоначалното приложение на този лекарствен продукт (първична крайна точка за ефикасност), като липсващите отговори се приемат като неуспешни, са дадени в Таблица 5.

Таблица 5: Дял на епизодите на кървене с отговор „добър“ или „отличен“, независимо от тежестта, 12 часа след първоначалното приложение на SEVENFACTA (лекувана популация) – проучване PerSept 2

	Начална схема на прилагане по време на епизод на кървене		Общо (N=25)
	75 µg/kg (N=23)	225 µg/kg (N=24)	
Брой епизоди на кървене	239	310	549
Брой успешно лекувани епизоди на кървене	158 (66,1%)	190 (61,3%)	348 (6,4%)
Брой неуспешно лекувани епизоди на кървене	79 (33,1%)	120 (38,7%)	201 (36,6%)
Дял на успешно лекувани епизоди на кървене [95% CI]	0,661 [0,530, 0,792]	0,613 [0,487, 0,739]	0,634 [0,517, 0,751]
p-стойност ¹	0,048	0,164	0,080

Съкращение: CI = доверителен интервал.

Забележки: Таблица, стратифицирана според действителната схема на прилагане по време на епизода на кървене. Пациенти, които са завършили Фаза А без никакви опасения по отношение на безопасността, са започнали лечение във Фаза В по същата схема на лечение с SEVENFACTA, към който са рандомизирани във Фаза А (75 µg/kg или 225 µg/kg). След това пациентът е прехвърляя към алтернативната схема на лечение на всеки 12 седмици до края на проучването.

¹ p-стойност от едностранный тест за нормална апроксимация на Н₀: p ≤ 0,55, където p е истинският дял на успешно лекуваните епизоди на кървене на 12 часа, с корекция на корелацията между епизодите на кървене за даден пациент. Тестът проведен на ниво 0,0125 (коригиран от 0,025 до 0,0125, за да се отчете множествеността на тестовете).

PerSept : Програма за оценка на ефикасността на рекомбинантен фактор Седем чрез проспективни клинични проучвания (*Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials*)

Резултатите за ефикасност на PerSept 2 се считат за неубедителни: първичната крайна точка за ефикасност не е постигната (т.е. обективният критерий за ефективност (Objective Performance Criterion, OPC) не е надхвърлен). Вижте точка 4.2.

Ефикасност при предотвратяването на кървене при хирургия и инвазивни процедури:

PerSept 3 е Фаза 3, многоцентрово, отворено проучване с едно рамо, което оценява ефикасността и безопасността на този лекарствен продукт при пациенти на възраст от ≥ 6 месеца до ≤ 75 години, които имат хемофилия А или В с инхибитори на FVIII или FIX (положителен тест за инхибитори с праг в BU, зададен на 5) и които са насрочени за планова хирургична или друга инвазивна процедура. В проучването са включени 12 пациенти (6 в групата с малки хирургични интервенции и 6 в групата с големи хирургични интервенции). При голяма/инвазивна хирургична процедура лечението е прилагано с начална доза 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ като болус интравенозна инжекция с продължителност ≤ 2 -минути, непосредствено преди да се направи хирургичният разрез или началото на инвазивната процедура. При малка планова хирургична/инвазивна процедура този лекарствен продукт е прилаган с начална доза 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ като болус интравенозна инжекция с продължителност ≤ 2 -минути, непосредствено преди да се направи хирургичният разрез или началото на инвазивната процедура. Както при малките, така и при големите процедури, приложението се повтаря през интервали не по-къси от на всеки 2 часа при доза 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ по време и след хирургичната/инвазивна процедура. Средната продължителност на експозицията е 18 дни (големи процедури) и 2,2 дни (малки процедури). Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на хирургичните или други инвазивни процедури с отговор към лечението „добър“ или „отличен“ 48 (± 4) часа след последното приложение на този лекарствен продукт както е оценено от изследователя. Тази оценка се основава на съвкупността от оценките, извършени при пациента във всеки един момент, като се вземе предвид и интраоперативната хемостатична оценка на хирурга, броят на (интервенциите за) епизодите на кървене, сълзене от рана, кръвопреливане и количеството използван лекарствен продукт. Първичният анализ се основава на оценки, при които няма липса на данни. Шест възрастни (до 56 години) и 6 педиатрични пациенти (1 юноша (на 14 години) и 5 деца (на възраст от 2 до 9 години)) са получили този лекарствен продукт при общо 12 инвазивни процедури, от които 6 големи и 6 малки. Четирима пациенти, които преди това са участвали в PerSept 1 (2 пациенти) и PerSept 2 (2 пациенти), са включени в PerSept 3.

От извършените 12 хирургични процедури, 9 (81,8%) процедури са съобщени от изследователя като с успешно лечение (с отговор „добър“ или „отличен“) 48 часа след последното приложение на този лекарствен продукт, 2 (18,2%) са с неуспех от лечението (с отговор „лош“), и 1 оценка липсва поради прекратяване на проучването (оттегляне на съгласието) преди оценката на 48 часа.

Двата неуспеха от лечението (с отговор „лош“) са в групата на пациентите с голяма операция. Отговорът на един от тях е приписан като „лош“ поради прекратяване на проучването след възникнали по време на лечението нежелани събития (TEAE), водещи до смърт (постпроцедурен хематом в рамките на 2 дни след последната доза на този лекарствен продукт с приложение на антихеморагично спасително лечение в рамките на 52 часа след последната доза от този лекарствен продукт): това е пациент, при който 1 ден след приложението на лекарството е възникнал постпроцедурен хематом, след това 3 дни след приложението на лекарството е възникнал сериозен стомашно-чревен кръвоизлив и сериозна анемия поради загуба на кръв, водеща до смърт в същия ден. Първоначално се съобщава, че стомашно-чревният кръвоизлив и анемията поради загуба на кръв е малко вероятно да са свързани с лекарствения продукт, но в последствие изследователят твърди, че вероятно те са свързани с лекарствения продукт. В крайна сметка, след повторната оценка от независимия Комитет за наблюдение на данните (КНД) и на спонсора, оценката на причинно-следствената връзка е счестена за „несвързана“. При другия случай на неуспех от лечението е необходимо приложение на спасително лечение на 7-ия следоперативен ден, след което той е определен като неуспех от лечението.

Интраоперативният хемостатичен ефект е определен като „отличен“ или „добър“ при всичките 12 малки и големи операции. Средната изчислена действителна кръвозагуба е по-ниска в сравнение със средната максимална прогнозирана кръвозагуба (за пациент без нарушение на

кръвосъсирването, подложен на същата процедура) както при малките операции (2,3 ml за действителни интраоперативни и 4,2 ml за максимално прогнозирани), така и при големите операции (270,0 ml и 350,0 ml, съответно).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичната оценка е проведена в клинично проучване LFB-FVIIA-009-19 при 28 пациенти с хемофилия А, със или без инхибитори на FVIII (средна възраст 37,2 (медиана на възрастта 15,1 (диапазон 19-70 години)), които са получили единична доза ептаког бета (активиран) (75 µg/kg или 225 µg/kg).

Този лекарствен продукт показва фармакокинетичен профил, сравним с този на другите rhFVIIa продукти, с повишаване на плазмените нива малко след инжектирането, последвано от биекспоненциално намаляване от максималната концентрация до връщане към изходното ниво приблизително 8-12 часа след приложението.

Данните са анализирани с помощта на некомпартиментен анализ (NCA). Резултатите от фармакокинетичния анализ след еднократно приложение на 75 µg/kg или 225 µg/kg от този лекарствен продукт чрез интравенозна болус инжекция при 28 възрастни пациенти са представени в Таблица 6.

Таблица 6: Фармакокинетични параметри на SEVENFACTA (средна геометрична стойност [CV%]) при възрастни

Параметър (средна геометрична стойност (CV%))	C _{max} (ng/ml)	Клирънс (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}= максимална плазмена концентрация; AUC_{0-inf} = площ под кривата плазмена концентрация/време 0 до безкрайност; t_{1/2}= терминален полуживот; V_d= обем на разпределение

Некомпартиментният анализ показва приблизителна пропорционалност на дозата между 75 µg/kg и 225 µg/kg ептаког бета (активиран), като средната геометрична стойност на AUC_{0-inf} и C_{max} се увеличава съответно 3,5- и 3,4 пъти при 3,0-кратното увеличение на дозата.

Трябва да се отбележи, че по-висока експозиция (AUC и C_{max}) е наблюдавана при увеличаване на телесното тегло (особено релевантно за лица със затлъстяване) при всяка от наличните дози (75µg/kg и 225µg/kg). Трябва да се отбележи, че данните за тази подгрупа понастоящем са ограничени, но потенциалните препоръки за дозиране ще бъдат актуализирани, след като бъдат налични достатъчно данни.

Фармакокинетичните данни при пациенти в старческа възраст са ограничени: трима пациенти в старческа възраст от фармакокинетично проучване LFB-FVIIA-009-19 са включени в клиничните проучвания, 1 на възраст 70 години в рамото с единична интравенозна доза 75 µg/kg и 2 (най-възрастният на възраст 67 години) в рамото с единична интравенозна доза 225 µg/kg.

Липсват фармакокинетични данни при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане.

Не са провеждани клинични проучвания с този лекарствен продукт за оценка на баланса на масите. Все пак се очаква метаболизмът да се осъществява чрез протеолиза в черния дроб, а

екскрецията да се извършва в урината и фекалиите (аминокиселини) според наличните данни от литературата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Всички находки в предклиничната програма за безопасност са свързани с фармакологичния ефект на rFVIIa.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Аргининов хидрохлорид
Изолевцин
Тринатриев цитрат дихидрат
Глицин
Лизинов хидрохлорид
Полисорбат 80
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След реконституиране продуктът трябва да се съхранява във флакона и да се прилага в рамките на 4 часа. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли 4 часа след реконституирането.

За повече информация относно инструкциите за реконституиране, вижте точка 6.6.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °С.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията за съхранение на реконституирания лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за приложение

Всяка опаковка съдържа:

SEVENFACTA 1 mg (45 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор

- 1 стъклен флакон с прах (1 mg) за инжекционен разтвор,

- 1 стерилен адаптер за флакон за реконституиране, снабден с 5 µm филтър
- 1 предварително напълнена спринцовка с вода за инжекции (1,1 ml),
- 1 стъбло на бутало и ограничител.

SEVENFACTA 2 mg (90 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор

- 1 стъклен флакон с прах (2 mg) за инжекционен разтвор,
- 1 стерилен адаптер за флакон за реконституиране, снабден с 5 µm филтър
- 1 предварително напълнена спринцовка с вода за инжекции (2,2 ml),
- 1 стъбло на бутало и ограничител.

SEVENFACTA 5 mg (225 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор

- 1 стъклен флакон с прах (5 mg) за инжекционен разтвор,
- 1 стерилен адаптер за флакон за реконституиране, снабден с 5 µm филтър,
- 1 предварително напълнена спринцовка с вода за инжекции (5,2 ml),
- 1 стъбло на бутало и ограничител.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

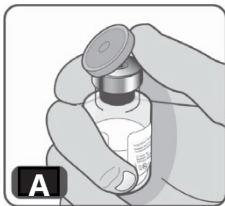
След реконституиране, с използване на предоставения комплект, разтворът изглежда като бистра до леко мътна безцветна течност без чужди частици.

Реконституираният лекарствен продукт трябва да се прегледа визуално за наличие на видими частици преди приложение. Не използвайте разтвори, които са мътни или имат утайка.

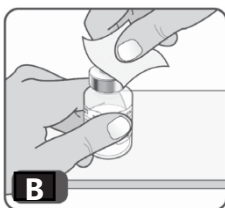
Указания за реконституиране

По време на процедурата по реконституиране на лекарствения продукт винаги трябва да се използва асептична техника и равна работна повърхност.

1. При реконституиране флаконът с прах SEVENFACTA и предварително напълнената с разтворител спринцовка трябва да се намират при стайна температура (между 15°C и 25°C).
2. Отстранете пластмасовата капачка от флакона (**Фиг. А**). Ако капачката е разхлабена или липсва, не използвайте флакона.

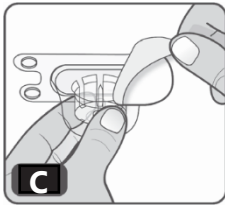


3. Избършете гумената запушалка на флакона с тампон, напоен със спирт. Оставете спирта да изсъхне. След почистване с тампона, **не докосвайте гумената запушалка с пръсти и не позволявайте тя да се допира до друг предмет докато не прикрепите адаптера за флакона, тъй като това може да пренесе микроби (Фиг. В).**

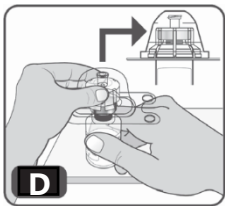


4. Отворете опаковката на адаптера за флакона като отлепите защитното хартиено покритие без да докосвате вътрешността. Не изваждайте адаптера за флакона от

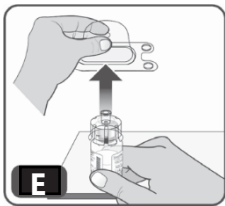
опаковката. Шипът на адаптера трябва да се изравни със средата на сивата гумена запушалка (Фиг. С).



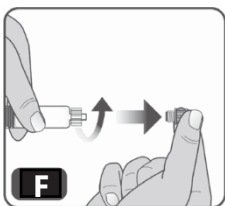
5. Обърнете опаковката. Натиснете силно надолу, за да вкарате напълно шипа на адаптера през гумената запушалка на флакона (Фиг. D).



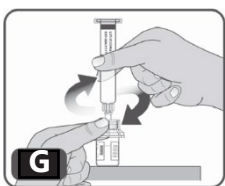
6. Стиснете леко пластмасовото покритие и повдигнете, за да го извадите от адаптера за флакона. **Не докосвайте открития шип на адаптера за флакона (Фиг. E).**



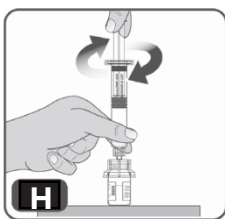
7. Отстранете капачката от предварително напълнената спринцовка като държите тялото на спринцовката с една ръка, а с другата отвивате капачката на спринцовката (завъртете наляво). **Не докосвайте върха на спринцовката. Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако капачката на спринцовката е разхлабена или липсва (Фиг. F).**



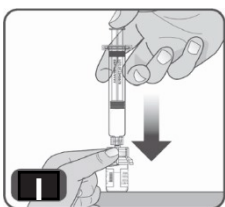
8. Като държите краищата на адаптера за флакона, завийте го върху предварително напълнената спринцовка (завъртете надясно) като направите няколко завъртания, докато започне да се стяга. **Внимавайте да не го затегнете прекалено, тъй като по-късно ще трябва да извадите спринцовката (Фиг. G).**



9. Дръжте стъблото на буталото за широкия горен край с една ръка и тялото на спринцовката с другата си ръка. Поставете буталото в спринцовката и след това завийте като направите няколко завъртания (завъртете надясно), така че стъблото на буталото да се закрепва към сивата гумена запушалка в спринцовката (Фиг. Н).



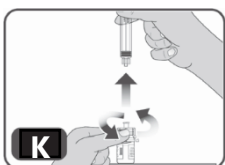
10. Много бавно натиснете буталния прът надолу в спринцовката, за да прехвърлите цялата течност от спринцовката във флакона. **Не натискайте твърде бързо, тъй като това може да доведе до образуването на прекалено много пяна или въздух във флакона (Фиг. I).**



11. Завъртете внимателно флакона или го търкаляйте между дланите докато се разтвори целият прах. **Не разклащайте флакона, тъй като това води до образуване на пяна и въздух (Фиг. J).**



12. Без да изтеглите лекарствения продукт обратно в спринцовката, отвийте спринцовката от адаптера за флакона (завъртете наляво), докато се отдели напълно. Не изваждайте адаптера за флакона от флакона (Фиг. K).



13. Изтеглете течния лекарствен продукт от флакона(ите) с помощта на спринцовка, предоставена от специализираната Ви аптека, която е достатъчно голяма, за да побере предписаната Ви доза.

Ако за дозата Ви са необходими повече от един флакон, повторете горните стъпки с допълнителни комплекти докато постигнете необходимата Ви доза.

Указания за приложение

Лекарственият продукт трябва да се приложи в рамките на 4 часа след реконституиране

Лекарственият продукт може да се приложи за 2 минути или по-малко като интравенозна инфузия.

Указания за изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. <ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И>ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД < РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ > < РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА/ ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА >**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И>ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значителна промяна в съотношението полза/риск, или в резултат на достигане на важен етап (фармакологична бдителност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка (1 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SEVENFACTA 1 mg (45 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор
ептаког бета (активиран)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

ептаког бета (активиран) 1 mg/флакон (45 KIU/флакон), 1 mg/ml след разтваряне

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: аргининов хидрохлорид, изолевцин, тринатриев цитрат дихидрат, глицин, лизинов хидрохлорид полисорбат 80, хлороводородна киселина
Разтворител: вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО

Прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всяка опаковка съдържа:
1 флакон с прах,
1 спринцовка със стерилен разтворител,
1 стъбло на бутало,
1 адаптер за флакон.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За еднократно приложение.
Приложете в рамките на 4 часа след разтваряне.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °С.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19^{ème} Étage

92800 Puteaux

Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1664/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

SEVENFACTA 1 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон с прах (1 mg,)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

SEVENFACTA 1 mg (45 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор
ептаког бета (активиран)
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ И ЕДИНИЦИ

1 mg

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Предварително напълнена спринцовка с разтворител (1,1 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за SEVENFACTA 1 mg
Вода за инжекции
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка (2 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SEVENFACTA 2 mg (90 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор
ептаког бета (активиран)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

ептаког бета (активиран) 2 mg/флакон (90 KIU/флакон), 1 mg/ml след разтваряне

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: аргининов хидрохлорид, изолевцин, тринатриев цитрат дихидрат, глицин, лизинов хидрохлорид полисорбат 80, хлороводородна киселина
Разтворител: вода за инъекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всяка опаковка съдържа:

- 1 флакон с прах,
- 1 спринцовка със стерилен разтворител,
- 1 стъбло на бутало,
- 1 адаптер за флакон.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За еднократно приложение.
Приложете в рамките на 4 часа след разтваряне.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °С.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1664/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

SEVENFACTA 2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон с прах (2 mg,)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

SEVENFACTA 2 mg (90 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор
ептаког бета (активиран)
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ И ЕДИНИЦИ

2 mg

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Предварително напълнена спринцовка с разтворител (2,2 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за SEVENFACTA 2 mg
Вода за инжекции
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,2 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка (5 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SEVENFACTA 5 mg (225 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор
ептаког бета (активиран)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

ептаког бета (активиран) 5 mg/флакон (225 KIU/флакон), 1 mg/ml след разтваряне

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах: аргининов хидрохлорид, изолевцин, тринатриев цитрат дихидрат, глицин, лизинов хидрохлорид полисорбат 80, хлороводородна киселина
Разтворител: вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всяка опаковка съдържа:

- 1 флакон с прах,
- 1 спринцовка със стерилен разтворител,
- 1 стъбло на бутало,
- 1 адаптер за флакон.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За еднократно приложение.
Приложете в рамките на 4 часа след разтваряне.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 °С.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1664/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

SEVENFACTA 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон с прах (5 mg,)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

SEVENFACTA 5 mg (225 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор
ептаког бета (активиран)
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ И ЕДИНИЦИ

5 mg

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Предварително напълнена спринцовка с разтворител (5,5 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за SEVENFACTA 5 mg
Вода за инжекции
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5,2 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

SEVENFACTA 1 mg (45 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор
SEVENFACTA 2 mg (90 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор
SEVENFACTA 5 mg (225 KIU) прах и разтворител за инжекционен разтвор
ептаког бета (активиран)
eptacog beta (activated)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява SEVENFACTA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате SEVENFACTA
3. Как да използвате SEVENFACTA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SEVENFACTA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. SEVENFACTA Указания за употреба.

1. Какво представлява SEVENFACTA и за какво се използва

SEVENFACTA съдържа активното вещество ептаког бета (активиран), рекомбинантен човешки коагулационен фактор VIIa (rhFVIIa).

SEVENFACTA се използва при възрастни и юноши (на възраст 12 години и повече), които са родени с хемофилия А или В и които са развили инхибитори (антитела). Използва се за:

- лечение на епизоди на кървене,
- овладяване на кървене по време на операция.

Как действа SEVENFACTA

Това лекарство действа като образува кръвен съсирек на мястото на кървене, когато собствените фактори за съсирване на кръвта в организма не функционират.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате SEVENFACTA

Не използвайте SEVENFACTA

- ако сте алергични към ептаког бета (активиран), или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако сте алергични към зайци или заешки протеини.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди лечение с SEVENFACTA говорете с Вашия лекар:

- ако в миналото сте имали атеросклероза (артериите са Ви стеснени поради заболяване), коронарна болест на сърцето (съречно заболяване, дължащо се на стесняване на кръвоносните съдове, снабдяващи сърцето), мозъчносъдова болест (заболяване на кръвоносните съдове, снабдяващи мозъка), травма от удар, септицемия (сериозна инфекция на кръвта) или кръвни съсиреци;
- ако имате съречно заболяване, съречна недостатъчност, нарушен съречен ритъм;
- ако в миналото сте имали кръвни съсиреци в белия дроб или съречна операция;
- ако имате или сте имали друго заболяване.

Пациенти, при които е известно, че имат алергия към казеин може да са изложени на по-висок риск от реакции на свръхчувствителност. Ако се появят признаци или симптоми на свръхчувствителност, лечението трябва да се прекрати и да се потърси незабавно медицинска помощ. Симптомите могат да включват уртикария (сърбящи отоци под кожата), сърбеж, обрив, затруднено дишане, подуване около устата и гърлото, стягане в гърдния кош, хрипове, замаяност или припадък и ниско кръвно налягане.

Въпреки, че при употребата на SEVENFACTA не са наблюдавани следните състояния, те все пак е възможно да се появят:

- образуване на кръвни съсиреци в артериите на сърцето (което може да доведе до инфаркт или стенокардия), в мозъка (което може да доведе до инсулт), или в белия дроб или дълбоките вени. Симптомите могат да включват подуване и болка в ръцете, краката или корема, болка в гърдите, задух, загуба на чувствителност или способност за движение и променено съзнание или говор.
- свръхчувствителност или анафилактични реакции. Симптомите могат да включват уртикария (сърбящи отоци под кожата), сърбеж, обрив, затруднено дишане, подуване около устата и гърлото, стягане в гърдния кош, хрипове, замаяност или припадък и ниско кръвно налягане.
- образуване на инхибитори (антитела), които могат да причинят проблеми с кръвенето.

Ако някое от тези състояния се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, преди да използвате SEVENFACTA.

Важно е да си водите запис за партидния номер на Вашата опаковка SEVENFACTA. Така че, всеки път когато получите нова опаковка SEVENFACTA, записвайте датата и партидния номер (който се намира върху опаковката след „Партида:“ и „Lot“) и съхранявайте тази информация на сигурно място.

Юноши

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за юноши (на възраст 12 години и повече).

Други лекарства и SEVENFACTA

Трябва да кажете на Вашия лекар ако наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Трябва да говорите с Вашия лекар преди да използвате SEVENFACTA ако

- използвате или наскоро сте използвали друг активиран Фактор VII или концентрати на активиран или неактивиран протромбинов комплекс,
 - използвате или наскоро сте използвали Фактор XIII,
- тъй като комбинацията на тези лекарства с SEVENFACTA може да повиши риска от тромбоемболични събития (образуване на кръвни съсиреци във вените).

Трябва да говорите с Вашия лекар преди да използвате SEVENFACTA с тези лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Възможно е да се появи замайване след прилагане на SEVENFACTA. Трябва да избягвате шофиране или работа с машини докато го имате.

SEVENFACTA съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на инжекция, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате SEVENFACTA

Лечението с това лекарство трябва да се започва и наблюдава от лекар с опит в лечението на хемофилия и/или нарушения на кръвосъсирването. SEVENFACTA се предлага под формата на прах, който трябва да се приготви (реконституира) с разтворителя и да се инжектира във вена (интравенозна инжекция). Вижте ръководството с указания за употреба в края на тази листовка (точка 7).

Кога да се лекувате

Инжектирането на лекарства изисква специално обучение. Не се опитвайте да се инжектирате сами, освен ако не сте обучени как да го правите от Вашия лекуващ лекар или център за лечение на хемофилия.

Много хора с инхибитори се научават да се инжектират сами или с помощта на член от семейството: след като бъдете обучени, ще Ви трябват допълнителни принадлежности за инжектиране заедно с Вашия комплект SEVENFACTA, за да можете успешно да лекувате епизодите на кървене у дома. Уверете се, че сте събрали всички необходими принадлежности за инжектиране, преди да подготвите лекарството за инжектиране. Тези допълнителни принадлежности за инжектиране ще Ви бъдат осигурени от Вашия медицински специалист (напр. Вашия фармацевт или център за лечение на хемофилия).

SEVENFACTA може да се инжектира в център за лечение на хемофилия, в кабинета на лекуващия си лекар или у дома. Прилагането на лечение при първите признаци на кървене е важно за овладяване на кървенето.

Започнете лечение на кървенето възможно най-рано, в идеалния случай в рамките на 2 часа.

- В случаи на леко или умерено тежко кървене (например в стави, повърхностни мускули, меки тъкани и лигавици), трябва да приложите лечение възможно най-рано, в идеалния случай у дома.
- В случай на тежко кървене (например кръвоизлив, застрашаващ живота или здравето на крайник [ръка или крак], вътречерепен или стомашно-чревен кръвоизлив) трябва да се свържете с Вашия лекар.

Обикновено тежките кръвоизливи се лекуват в болницата и може да се приложи доза SEVENFACTA на път за там.

Не се лекувайте повече от 24 часа без да се консултирате с Вашия лекар.

- Всеки път когато използвате това лекарство, информирайте Вашия лекар възможно най-скоро.
- Ако кървенето не бъде овладяно в рамките на 24 часа, незабавно се свържете с лекуващия си лекар или със службите за спешна помощ. Обикновено това налага болнични грижи.

За инструкции относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение, следвайте ръководството **Указания за употреба** в края на тази листовка (точка 7).

Инжектирайте разтвора във вената си за 2 минути или по-малко.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.

Доза

Вашият лекуващ лекар ще Ви каже какво количество SEVENFACTA да използвате и кога да използвате това лекарство въз основа на Вашето тегло, състояние и вида на кървенето.

Лечение на епизоди на кървене

Лечението с това лекарство трябва да започне веднага след появата на епизод на кървене.

Леко и умерено тежко кървене:

При леки до умерени епизоди на кървене лечението в домашни условия не трябва да продължава повече от 24 часа. Продължаване на домашното лечение повече от 24 часа може да се обмисли само след консултация с центъра за лечение на хемофилия.

Тежко кървене

Трябва да потърсите незабавно медицинска помощ ако докато сте у дома се появят признаци или симптоми на тежко кървене.

Първоначална доза може да бъде приложена на път към центъра за лечение на хемофилия или към кабинета на Вашия лекуващ лекар, за да се избегне забавяне на лечението.

Винаги използвайте това лекарство точно както е описано в тази листовка или както Ви е казал Вашият лекар. Консултирайте се с Вашия лекар ако не сте сигурни.

Начин на приложение

За инструкции относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение, следвайте ръководството **Указания за употреба** в края на тази листовка (точка 7).

Ако сте използвали повече от необходимата доза SEVENFACTA

Ако използвате твърде много SEVENFACTA, незабавно потърсете медицинска помощ.

Ако сте пропуснали да използвате SEVENFACTA,

Ако сте пропуснали да използвате SEVENFACTA, говорете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, така и това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести нежелани реакции

(могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Замайване
- Главоболие
- Дискомфорт в мястото на инжектиране
- Посиняване на мястото на инжектиране
- Повишена телесна температура
- Кръвоизлив след процедурата
- Реакция, свързана с инжектирането

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате SEVENFACTA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след “Exp”/”Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30 °C.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За разтваряне на SEVENFACTA използвайте само принадлежностите, предоставени в комплекта.

След разтваряне продуктът трябва да се съхранява във флакона и да се приложи в рамките на 4 часа.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли 4 часа след разтварянето.

Не използвайте това лекарство ако забележите, че течността има частици или е мътна след смесване.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа SEVENFACTA

- Активното вещество е рекомбинантен коагулационен фактор VIIa (ептаког бета (активиран))
- Други помощни вещества:
Прах : аргининов хидрохлорид, изолевцин, тринатриев цитрат дихидрат, глицин, лизинов хидрохлорид, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за корекция на pH).
Разтворител : вода за инжекции.
Вижте раздел 2. “SEVENFACTA” съдържа натрий.

Прахът за инжекционен разтвор съдържа : 1 mg/флакон (съответстващ на 45 KIU/флакон), 2 mg/флакон (съответстващ на 90 KIU/флакон), 5 mg/флакон (съответстващ на 225 KIU/флакон). След разтваряне концентрацията на разтвора е приблизително 1 mg/ mL (45 KIU/ ml) ептаког бета (активиран). 1 KIU се равнява на 1,000 IU (международни единици).

Как изглежда SEVENFACTA и какво съдържа опаковката

Флаконът с прах съдържа бял до почти бял лиофилизиран прах, а предварително напълнената спринцовка съдържа бистър безцветен разтвор. Пригответият разтвор трябва да бъде бистър до леко непрозрачен.

Всяка опаковка SEVENFACTA съдържа:

- 1 стъклен флакон с прах за инжекционен разтвор,
- 1 стерилен адаптер за флакон за разтваряне, снабден с 5 µm филтър,
- 1 предварително напълнена спринцовка с вода за инжекции,
- 1 стъбло на бутало и ограничител.

Видове опаковки: 1 mg (45 KIU), 2 mg (90 KIU) и 5 mg (225 KIU).

Притежател на разрешението за употреба

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Франция

Производител

LFB Biotechnologies

Zone d'activité de Courtabœuf

3 Avenue des Tropiques

91940 Les Ulis

Франция

+33 1 69 82 70 10

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата : <http://www.ema.europa.eu>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА:

ПРОЧЕТЕТЕ ВНИМАТЕЛНО ТЕЗИ ИНСТРУКЦИИ ПРЕДИ ДА ЗАПОЧНЕТЕ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ SEVENFACTA

SEVENFACTA се предлага под формата на прах. Преди инжектиране той трябва да се разтвори (реконституира) с разтворителя, предоставен в спринцовката. Разтворителят е вода за инжекции. Разтворената SEVENFACTA трябва да се инжектира във вената Ви (само за интравенозно приложение).

Този комплект осигурява необходимите принадлежности за разтваряне на това лекарство. Необходими са допълнителни материали за инжектиране на лекарството след разтваряне. Тези материали ще бъдат осигурени от Вашия медицински специалист (напр. фармацевта или центъра за лечение на хемофилия).

Вашият лекар или медицинска сестра ще покажат на Вас и/или на лицето, полагащо грижи за Вас как да пригответе и инжектирате SEVENFACTA. Не използвайте този комплект без подходящо обучение от Вашия лекуващ лекар или център за лечение на хемофилия.

Използвайте техника, която да осигурява условия на чистота и липса на микробно замърсяване (асептична техника) когато пригответе и инжектирате това лекарство.

Вашият комплект SEVENFACTA съдържа:

- 1 стъклен флакон с прах за инжекционен разтвор
- 1 стерилен адаптер за флакон за разтваряне, снабден с 5 µm филтър
- 1 предварително напълнена спринцовка с вода за инжекции
- 1 стъбло за бутало и ограничител

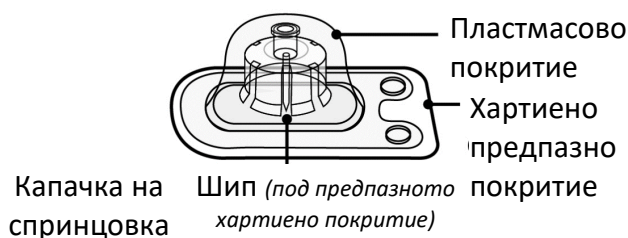
Флакон с лекарство

на прах



Адаптери за флаконите* и опаковка

адаптер за флакон с 1mg и 2mg прах

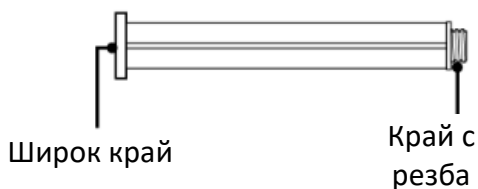


адаптер за флакон с 5mg прах

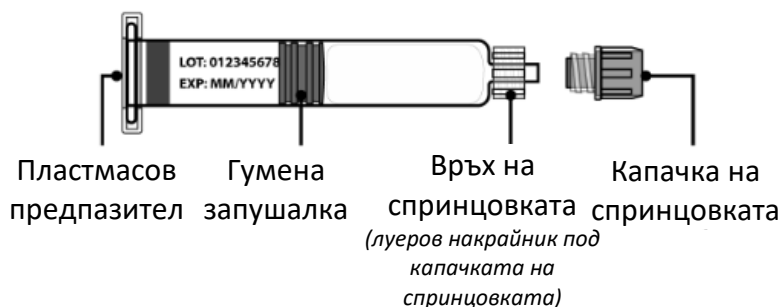


***Забележка: комплектът Ви SEVENFACTA ще съдържа само един адаптер за флакон.**

Стъбло на буталото на спринцовката

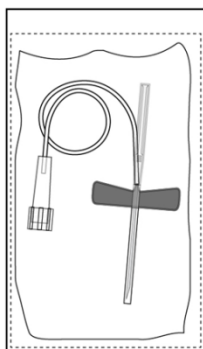


Предварително напълнена спринцовка с разтворител



Ще Ви е необходим и стерилен комплект за инжектиране (система и игла тип Бътерфлай), стерилна пластмасова спринцовка, стерилни тампони, напоени със спирт и контейнер за остри предмети, отговарящ на приложимите местни разпоредби и стандарти. **Тези материали не са включени в опаковката на SEVENFACTA.** Тези допълнителни материали ще бъдат осигурени от Вашия медицински специалист (напр. фармацевта или центъра за лечение на хемофилия).

Инфузионен комплект



Пластмасова спринцовка



Тампон, напоен със спирт



Контейнер за остри предмети



1) Съберете принадлежностите и пригответе флакона

- Извадете необходимия брой комплекти SEVENFACTA, които отговарят на предписаната Ви доза, стерилен инжекционен комплект (не е предоставен) и тампон, напоен със спирт (не е предоставен).

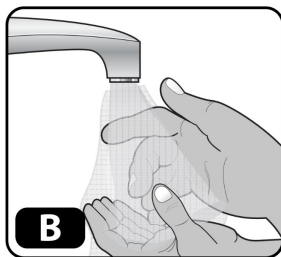
Не използвайте комплекта ако целостта на опаковката е нарушена или подозирате, че комплектът е замърсен. Вместо това използвайте нов комплект.

- Проверете срока на годност, отбелязан от едната страна на комплекта (Фиг. А).

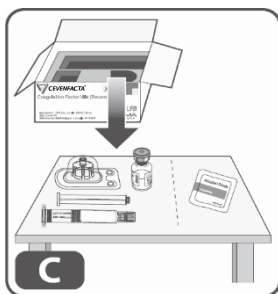
Не използвайте ако срокът на годност е изтекъл.



- Проверете името, количеството на активното вещество и цвета на опаковката, за да се уверите, че съдържа правилния продукт (опаковката от 1 mg е жълта, опаковката от 2 mg е зелена и опаковката от 5 mg е лилава).
- Използвайте равна повърхност, която трябва да почистите преди да започнете стъпките за разтваряне на CEVENFACTA.
- Измийте ръцете си със сапун и вода и ги подсушете с чиста кърпа или изсушете на въздух (Фиг. В).



- Извадете съдържанието на един комплект и вземете един тампон, напоен със спирт. Поставете ги върху чиста повърхност (Фиг. С).



- Проверете цялото съдържание на комплекта. Уверете се, че всеки флакон има спринцовка в същия цвят.

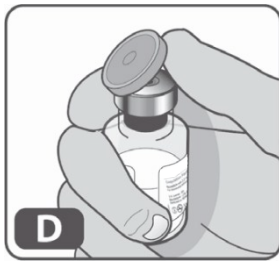
Не използвайте съдържанието на комплекта ако той е бил изпускан или е нарушена целостта му. Вместо това използвайте нов комплект.

- Ако все още не са на стайна температура, оставете флакона и предварително напълнената спринцовка да достигнат стайна температура. Можете да направите това като ги държите в ръцете си докато достигнат температурата на ръцете Ви.

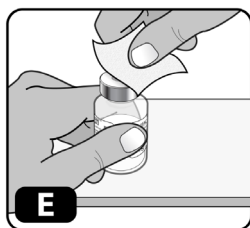
Не затопляйте флакона и предварително напълнената спринцовка по никакъв друг начин.

- Отстранете пластмасовата капачка от флакона (Фиг. D).

Ако пластмасовата капачка е разхлабена или липсва, не използвайте флакона.



- Забършете гумената запушалка на флакона с тампон, напоен със спирт (**Фиг. Е**) и я оставете да изсъхне на въздух за няколко секунди, за да сте сигурни, че максимално е почистена от микроби.

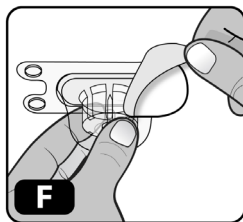


- След почистване с тампона, **не докосвайте гумената запушалка с пръсти и не позволявайте тя да се допира до друг предмет** докато не прикрепите адаптера на флакона, тъй като това може да пренесе микроби

2) Прикрепете адаптера за флакона

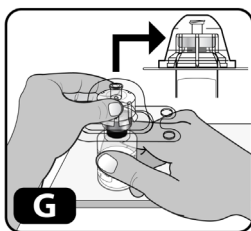
- Отлепете защитното хартиено покритие от опаковката на адаптера за флакона (**Фиг. F**).

Ако защитното хартиено покритие не е напълно запечатано или е нарушена целостта му, не използвайте адаптера за флакон.

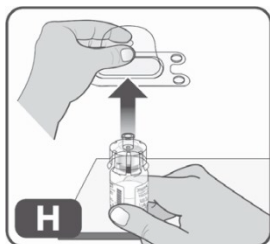


Не изваждайте адаптера за флакон от защитната капачка с пръсти. Ако докоснете шипа на адаптера за флакона, можете да пренесете микроби от пръстите си върху шипа.

- Поставете флакона върху чиста равна повърхност и го дръжте с една ръка. Използвайте другата си ръка, за да хванете пластмасовото покритие (с намиращия се вътре адаптера за флакона) и да го поставите директно върху флакона като изравните шипа на адаптера със средата на сивата гумена запушалка.
- Натиснете силно надолу пластмасовото покритие, така че шипът на адаптера за флакона да пробие гумената запушалка (можете да чуете/ видите как „щраква“ на мястото си) (**Фиг. G**).



- Стиснете леко пластмасовото покритие и го повдигнете, за да го отделите от адаптера за флакона. (Фиг. H).



Не докосвайте горната част на адаптера за флакона след като сте свалили пластмасовото покритие, за да избегнете пренасянето на микроби от пръстите си.

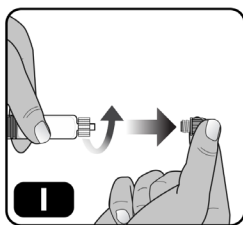
ЗАБЕЛЕЖКА: Адаптерът за флакона от 5 mg може да не застане плътно върху флакона, но е напълно функционален. Както беше споменато по-рано, Вашият комплект SEVENFACTA ще съдържа само един адаптер за флакон: този, който е подходящ за флакона, включен в комплекта.

3) Прикрепете предварително напълнената спринцовка и поставете стъблото на буталото.

- Отстранете капачката на спринцовката от предварително напълнената спринцовка като държите тялото на спринцовката с една ръка, а с другата отвивате капачката на спринцовката (завъртете наляво) (Фиг. I).

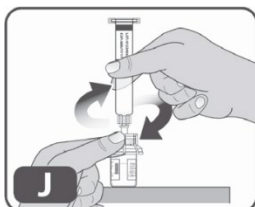
Не докосвайте върха на спринцовката, който е под капачката на спринцовката, за да избегнете пренасянето на микроби от пръстите си.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка ако капачката на спринцовката е разхлабена или липсва.

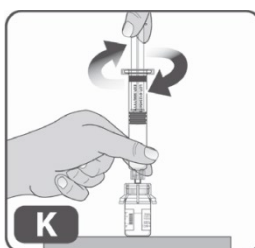


- Хванете краищата на адаптера за флакона и го завийте върху предварително напълнената спринцовка (завъртете надясно няколко пъти) докато започне да се затяга (Фиг. J).

Внимавайте да не го затегнете прекалено, тъй като по-късно ще трябва да извадите спринцовката



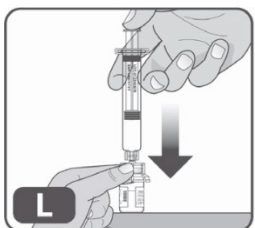
- За да прикрепите стъблото на буталото към спринцовката, дръжте широкия горен край на буталото с една ръка и тялото на спринцовката с другата си ръка
- Поставете стъблото на буталото в спринцовката и след това навийте няколко пъти (завъртете надясно), така че стъблото на буталото да се закрепва към сивата гумена запушалка в спринцовката (Фиг. К).



4) Смесете лекарствения продукт във флакона

- Много бавно натиснете надолу стъблото на буталото към дъното на спринцовката, за да прехвърлите цялата течност от спринцовката във флакона (Фиг. L).

Не натискайте твърде бързо, тъй като това може да доведе до образуване на прекалено много пяна или въздух във флакона



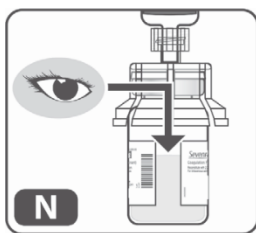
- Завъртете внимателно флакона или го търкаляйте между дланите докато се разтвори целият прах (Фиг. M).

Не разклащайте флакона, тъй като това води до образуване на пяна и въздух



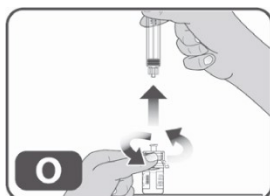
- Проверете смесения разтвор (Фиг. N). Той трябва да е бистър до леко непрозрачен. Целият прах трябва да бъде разтворен без да има частици, които да плуват в течността.

Не използвайте лекарствения продукт ако в течността има частици или е мътна след смесване. Започнете отначало с нов комплект.



5) Извадете празната спринцовка от адаптера за флакона

- Без да изтеглите от лекарствения продукт обратно в спринцовката, отвийте спринцовката от адаптера на флакона (завъртете наляво), докато се отдели напълно (Фиг. O).



- Изхвърлете празната спринцовка в одобрен за целта контейнер за остри предмети (Фиг. P).

Не отстранявайте адаптера за флакона.

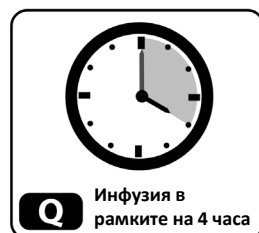
Не докосвайте върха с луеров накрайник на адаптера на флакона. Ако докоснете този връх можете да пренесете микроби от пръстите си.



6) Смесете допълнителен(и)те флакон(и) и инжектирайте дозата

- Ако за дозата Ви са необходими повече от един флакон повторете горните стъпки с допълнителни комплекти докато постигнете необходимата Ви доза.
- Изтеглете течния лекарствен продукт от флакона(ите), като използвате стерилна спринцовка, предоставена от Вашата аптека, която е достатъчно голяма, за да побере предписаната Ви доза.
- SEVENFACTA трябва да се прилага в рамките на 4 часа след разтваряне (Фиг. Q).

Не използвайте ако са изминали повече от 4 часа след разтваряне.



- SEVENFACTA може да се приложи като инжекция във вената Ви в продължение на 2 минути или по-малко съгласно инструкциите, дадени от Вашия лекуващ лекар.

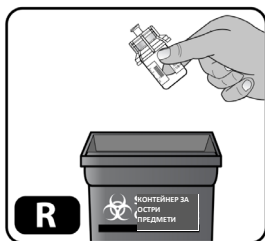
7) Изхвърлете празния(ите) флакон(и) от лекарствения продукт

- След разтваряне и инжектиране, изхвърлете безопасно флакона с прикрепения към него адаптер, спринцовката за инжектиране и всички други отпадъчни материали в одобрен за целта контейнер за остри предмети (Фиг. R).

Не изхвърляйте заедно с обикновените битови отпадъци.

Не разглобявайте флакона и адаптера за флакона преди изхвърляне.

Не използвайте повторно никой от компоненти на комплекта.



Спазвайте приложимите местни разпоредби и стандарти за правилното изхвърляне на контейнера за остри предмети.

Съхранение

SEVENFACTA се предоставя в комплект, който трябва да се съхранява под 30 °C.

Не отваряйте съдържанието на комплекта докато не сте готови да го използвате.

Не замразявайте и не съхранявайте спринцовки, съдържащи приготвен разтвор на SEVENFACTA.

Избягвайте излагането на приготвения разтвор SEVENFACTA на пряка светлина.

Важна информация

SEVENFACTA е предназначен само за инжектиране във вена (интравенозно приложение). Не инжектирайте по друг начин като например под кожата (подкожно) или в мускул (интрамускулно).

Свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт ако имате затруднения.