

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju
CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju
CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 1 mg eptakoga beta (aktiviranog) (45 KIU/bočici), što odgovara koncentraciji od približno 1 mg/ml (45 KIU/ml) kada se rekonstituira s 1,1 ml vode za injekcije.

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 2 mg eptakoga beta (aktiviranog) (90 KIU/bočici), što odgovara koncentraciji od približno 1 mg/ml (45 KIU/ml) kada se rekonstituira s 2,2 ml vode za injekcije.

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži nominalno 5 mg eptakoga beta (aktiviranog) (225 KIU/bočici), što odgovara koncentraciji od približno 1 mg/ml (45 KIU/ml) kada se rekonstituira s 5,2 ml vode za injekcije.

Potentnost (IU) se određuje pomoću testa zgrušavanja. 1 KIU odgovara 1000 IU (međunarodnih jedinica).

Eptakog beta (aktivirani) je rekombinantni koagulacijski faktor VIIa (rFVIIa) s molekularnom masom od približno 50 000 daltona proizveden tehnologijom rekombinantne DNA iz mlijeka kunića.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bijeli do bjelkasti liofilizirani prašak.

Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

Otopina ima pH vrijednost približno 6. Osmolalnost iznosi približno 290 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CEVENFACTA je indicirana za liječenje epizoda krvarenja te za prevenciju krvarenja u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 godina i starijih) koji se podvrgavaju kirurškom zahvatu ili invazivnim postupcima u sljedećim skupinama bolesnika:

- u bolesnika s urođenom hemofilijom sa snažnim inhibitorima koagulacijskih faktora VIII ili IX (tj. ≥ 5 Bethesda jedinica (engl. *Bethesda Units*, BU));
- u bolesnika s urođenom hemofilijom s inhibitorima niskog titra (BU<5), ali u kojih se očekuje jaki anamnestički odgovor na primjenu faktora VIII ili faktora IX ili se očekuje da će biti refraktorni na povećano doziranje FVIII ili FIX.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju hemofilije i/ili poremećaja krvarenja.

Doziranje

Doza i trajanje liječenja ovise o mjestu i težini krvarenja ili vrsti kirurškog zahvata/postupka, potrebi za hitnim postizanjem hemostaze, učestalosti primjene te poznatom odgovoru bolesnika na lijekove koji zaobilaze aktivnost faktora VIII (engl. *bypassing agents*) i sadrže FVIIa koje je primao tijekom prethodnih događaja krvarenja.

Rezultati laboratorijskog(ih) testa(ova) zgrušavanja [protrombinsko vrijeme (PT) / međunarodni omjer normalizacije (INR), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT), aktivnost faktora koagulacije FVII (vrijeme koagulacije) (FVII:C)] nužno ne koreliraju s učinkovitosti ovog lijeka na hemostazu niti je predviđaju.

Doza, učestalost i trajanje terapije lijekom CEVENFACTA mora se temeljiti na kliničkom odgovoru bolesnika te procjeni hemostaze.

Za ovaj lijek nije određena maksimalna podnošljiva doza te ukupne dnevne doze veće od 1025 µg/kg nisu proučavane.

Liječenje epizoda krvarenja

Liječenje ovim lijekom treba započeti što je prije moguće nakon pojave krvarenja.

Preporučenu početnu dozu treba prilagoditi na temelju kriterija prikazanih u Tablici 1.

Za blage do umjerene epizode krvarenja, trajanje kućnog liječenja ne smije biti dulje od 24 sata. Tek nakon savjetovanja s centrom za liječenje hemofilije može se razmotriti nastavak kućnog liječenja.

Ako se znakovi ili simptomi teškog krvarenja pojave tijekom kućnog liječenja, bolesnici odmah moraju potražiti liječničku skrb. U međuvremenu, kako bi se izbjeglo odgađanje liječenja, početna doza može se primijeniti kod kuće.

U svakom slučaju, ako se ne postigne odgovarajuća hemostaza (npr. unutar 24 sata od prve primjene lijeka CEVENFACTA za blage i umjerene epizode krvarenja), potrebno je razmotriti zamjenske terapije.

Tablica 1: Doziranje tijekom liječenja epizoda krvarenja

Vrsta krvarenja	Preporuke za režim doziranja	Trajanje terapije
Blago i umjereno Krvarenje u zglob, površinski	75 µg/kg ponovljeno svaka 3 sata dok se ne postigne hemostaza. ili	Nastaviti terapiju kako bi se održalo cijeljenje i spriječilo ponovno krvarenje nakon postizanja hemostaze,

sloj mišića, meko tkivo te sluznice.	početna doza od 225 µg/kg. Ako se hemostaza ne postigne unutar 9 sati, možda će biti potrebno primijeniti dodatne doze od 75 µg/kg svaka 3 sata prema potrebi da se postigne hemostaza. Sljedeće faktore treba uzeti u obzir prilikom odabira početne doze ovog lijeka: <ul style="list-style-type: none"> • Težina i mjesto krvarenja te potreba za hitnim postizanjem hemostaze • Učestalost primjene • Poznat odgovor bolesnika na lijekove koji zaobilaze aktivnost faktora VIII i sadrže FVIIa koje je primao tijekom prethodnih događaja krvarenja 	zbog održavanja hemostatskog čepa. Mjesto i težina krvarenja trebaju odrediti duljinu trajanja terapije.
Teško Krvarenje opasno po život ili koje ugrožava ud bolesnika, krvarenje u iliopsoas i duboki sloj mišića s neurovaskularnom ozljedom, u retroperitoneum, intrakranijalno ili gastrointestinalno krvarenje.	početna doza od 225 µg/kg, zatim nakon 6 sati po potrebi slijedi 75 µg/kg svaka 2 sata dok se ne postigne hemostaza. Naknadno doziranje: Nakon postizanja hemostaze, odluka o doziranju mora se temeljiti na kliničkoj procjeni te vrsti krvarenja vodeći računa o relevantnom upozorenju i mjerama opreza (vidjeti dio 4.4).	Nastaviti terapiju kako bi se održalo cijeljenje i spriječilo ponovno krvarenje. Mjesto i težina krvarenja te uporaba ostalih terapija za zgrušavanje trebaju odrediti duljinu trajanja terapije.

Iskustvo s teškim krvarenjima u kliničkom ispitivanju PerSept1 je ograničeno.

Prevenција krvarenja tijekom kirurških zahvata ili invazivnih postupaka

Doziranje lijeka CEVENFACTA u prevenciji krvarenja tijekom kirurških zahvata ili invazivnih postupaka (perioperativno zbrinjavanje) prikazano je u Tablici 2.

Tablica 2: Doziranje za perioperativno zbrinjavanje krvarenja

Vrsta kirurškog zahvata	Preporuke za režim doziranja	Trajanje terapije
Manji Uključujući nekomplikirano vađenje zuba, periferno postavljanje centralnih venskih katetera te Port katetera (engl. <i>Port-a-Cath</i>) itd.	Početna doza: 75 µg/kg neposredno prije kirurškog zahvata ili početka invazivnog postupka; potom Naknadne doze: 75 µg/kg ponovljeno svaka 2 sata tijekom prvih 48 sati nakon početne doze.	Većinu manjih zahvata treba liječiti tijekom 48 sati kako bi se postigla hemostaza. Prema liječnikovoj odluci ovaj se lijek može primijeniti u intervalu kraćem od svaka 2 sata i/ili tijekom manje od 48 sati.
Veći	Predoperativne i operativne doze:	Ovaj lijek treba primjenjivati najmanje 5

	<p>200 µg/kg neposredno prije kirurškog zahvata, nakon čega slijedi 75 µg/kg svaka 2 sata tijekom trajanja kirurškog zahvata</p> <p>Mogu se primijeniti sljedeće postoperativne doze:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prvih 48 sati: 75 µg/kg svaka 2 sata • Dan 3 – 4: 75 µg/kg svaka 2 do 4 sata • Dan 5 – 6: 75 µg/kg svakih 2 do 6 sati • Dan 7 – 10: 75 µg/kg svakih 2 do 8 sati • Dan 11 pa nadalje: 75 µg/kg svakih 2 do 12 sati <p>Dozu i intervale doziranja može prilagoditi liječnik na temelju kliničke procjene te poznatog odgovora bolesnika na lijekove koji zaobilaze aktivnost faktora VIII i sadrže FVIIa.</p> <p>Nakon kirurškog zahvata, preporučuje se primijeniti lijek CEVENFACTA (75 µg/kg) prije drenaže ili uklanjanja šavova ili fizikalne terapije.</p>	<p>dana (120 sati) nakon kirurškog zahvata te onoliko dugo koliko je to potrebno kako bi se postigla hemostaza te održalo cijeljenje rane.</p>
--	---	--

Pomno praćenje je važno kako bi se rano uočili potencijalni događaji postoperativnog krvarenja koji mogu zahtijevati prilagodbu intervala doziranja.

Posebna populacija

Režim doziranja u starijih bolesnika te bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre još nije utvrđen (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost lijeka CEVENFACTA u djece mlađe od 12 godina nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, međutim nije moguće dati preporuku za doziranje.

U skladu s preporukama Europske agencije za lijekove nema relevantne uporabe lijeka CEVENFACTA za liječenje urođene hemofilije u pedijatrijskoj populaciji u dobi od rođenja do manje od 6 mjeseci.

Način primjene

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.
Primijeniti otopinu kao intravensku bolus injekciju tijekom 2 minute ili manje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Preosjetljivost na kuniće ili na proteine kunića.

4.4 Posebne mjere opreza i upozorenja pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Tromboza

Postoje ograničene informacije o sigurnosti ovog lijeka u bolesnika s arterijskom ili venskom tromboembolijskom bolesti u anamnezi jer takvi bolesnici nisu bili uključeni u klinička ispitivanja lijeka CEVENFACTA. Takve reakcije zabilježene su u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet s eptakogom alfa i aPCC/PCC-om (aktivirani ili neaktivirani protrombinski kompleks).

Bolesnici koji mogu biti pod povećanim rizikom od tromboembolijskih događaja kod primjene ovog lijeka imaju:

- urođenu ili stečenu hemofiliju u anamnezi uz istodobno liječenje s aPCC/PCC-om ili drugim hemostatskim agensima (vidjeti dio 4.5);
- aterosklerozu, bolesti koronarnih arterija, cerebrovaskularne bolesti, ozljedu tipa nagnječenja, sepsu ili tromboemboliju u anamnezi.

Bolesnike koji primaju ovaj lijek treba pratiti na razvoj znakova i simptoma aktivacije sustava zgrušavanja i tromboze. U slučaju laboratorijske potvrde intravaskularnog zgrušavanja ili prisutnosti kliničke tromboze, dozu ovog lijeka treba smanjiti ili prekinuti liječenje, ovisno o bolesnikovom stanju.

Reakcije preosjetljivosti

S ovim lijekom mogu se javiti reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju. Simptomi mogu uključivati koprivnjaču, svrbež, osip, otežano disanje, oticanje oko usta i grla, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglicu ili nesvjesticu te nizak krvni tlak. U slučaju reakcije preosjetljivosti, bolesnici trebaju prekinuti liječenje i potražiti liječničku pomoć bez odlaganja.

Bolesnici s poznatom preosjetljivošću, posredovanom IgE protutijelima, na kazein mogu biti pod povećanim rizikom od reakcija preosjetljivosti. Ako se jave znakovi ili simptomi preosjetljivosti, liječenje treba prekinuti. Naknadno liječenje tim lijekom mora se temeljiti na cjelovitoj procjeni rizika i koristi.

Neutralizirajuća protutijela

Neutralizirajuća protutijela mogu se javiti pri uporabi ovog lijeka. Ako se liječenjem ovim lijekom ne postigne odgovarajuća hemostaza, potrebno je posumnjati na stvaranje neutralizirajućih protutijela kao mogućeg uzroka te ako je klinički indicirano, provesti testiranje.

Neutralizirajuća protutijela na druge lijekove koji sadrže faktor VIIa uočena su u bolesnika s urođenim nedostatkom faktora VII, što je neodobrena indikacija za primjenu eptakoga beta (aktivirani).

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka nisu još ustanovljene u starijih bolesnika. Nema dostupnih podataka.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka nisu još ustanovljene u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nema dostupnih podataka.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S ovim lijekom nisu provedena ispitivanja interakcija.

Kliničko iskustvo s farmakološkom uporabom ostalih lijekova koji sadrže FVIIa ukazuje na povišeni rizik od trombotskih događaja kada se koriste istodobno s koncentratima aktiviranog protrombinskog kompleksa (vidjeti dio 4.4).

Na temelju nekliničkog ispitivanja s eptakogom alfa, ne preporučuje se niti kombiniranje rFVIIa i rFXIII. Nema dostupnih kliničkih podataka o interakciji između rFVIIa i rFXIII.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni eptakoga beta (aktiviranog) u trudnica.

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu ovog lijeka tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eptakog beta (aktivirani) u majčino mlijeko. Nisu provedena ispitivanja kako bi se procijenio utjecaj eptakoga beta (aktiviranog) na produkciju mlijeka ili njegovu prisutnost u majčinom mlijeku. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom CEVENFACTA uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravni ili neizravni štetni učinak na plodnost muškaraca. Nema dostupnih podataka o plodnosti u ljudi. Stoga učinak eptakoga beta (aktiviranog) na plodnost muškaraca i žena nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Djelatna tvar eptakog beta (aktivirani) može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Omaglica se može javiti nakon primjene djelatne tvari eptakog beta (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno su 103 bolesnika primila barem jednu dozu eptakoga beta (aktiviranog). Ukupna populacija uključena u integriranu analizu podataka o sigurnosti primjene (vidjeti Tablicu 3) sastojala se od 75 specifičnih bolesnika, iz 4 klinička ispitivanja, koji su tijekom ukupno 1117 epizoda liječenja primili 3148 injekcija. Najčešće prijavljene nuspojave bile su nelagoda na mjestu infuzije (1,3%), hematoma na mjestu infuzije (1,3%), hematoma nakon postupka (1,3%), reakcija povezana s infuzijom (1,3%), povišena tjelesna temperatura (1,3%), omaglica (1,3%) te glavobolja (1,3%). Dvadeset i osam (28) ostalih bolesnika primilo je pojedinačnu intravensku bolus dozu eptakoga beta (aktiviranog) u petom kliničkom ispitivanju (ispitivanje LFB-FVIIA-009-19): sažetak podataka o sigurnosti primjene iz ispitivanja LFB-FVIIA-009-19 prikazan je u nastavku.

Pedijatrijska populacija

Od 75 bolesnika uključenih u integriranu analizu podataka o sigurnosti primjene, 34 bolesnika su bili adolescenti i djeca: 13 (17%) u dobi mlađoj od 6 godina, 15 (20%) u dobi od 6 do manje od 12 godina i 6 (8%) u dobi mlađoj od 18 godina.

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti isti kao i kod odraslih.

Tablični sažetak nuspojava

U ovom poglavlju koriste se sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tablica 3 navodi nuspojave.

Tablica 3: Nuspojave iz udruženih kliničkih ispitivanja

Klasifikacija sustava organa	Nuspojave (standardni pojam)	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često
	Glavobolja	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nelagoda na mjestu injekcije	Često
	Hematom na mjestu injekcije	Često
Pretrage	Povišena tjelesna temperatura	Često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Hematom nakon postupka	Često
	Reakcija povezana s injekcijom	Često

U ispitivanju LFB-FVIIa-009-19, samo je jedna blaga epizoda glavobolje (u skupini koja je primala 75 $\mu\text{g/kg}$) procijenjena je kao povezana s eptakogom beta (aktiviranim) i povukla se do kraja ispitivanja. Nije bilo ozbiljnih štetnih događaja.

Ukupno gledano, podaci o sigurnosti primjene iz ispitivanja 009-19 nisu izmijenili prethodno opisani sigurnosni profil lijeka CEVENFACTA.

Opis odabranih nuspojava

Imunogenost

U udruženim podacima o sigurnosti iz tri glavna klinička ispitivanja PerSept, 5 od 60 bolesnika imalo je pozitivan test probira na prisutnost protutijela na lijek CEVENFACTA na početku ispitivanja (prije izloženosti ovom lijeku) te u popratnim posjetama. Dva bolesnika su imala prolaznu pojavu protutijela na lijek CEVENFACTA s dodatnim potvrdnim testom na protutijela na lijek CEVENFACTA; ista su potvrđena kao ne-neutralizirajuća protutijela.

Nijedan bolesnik nije razvio protutijela na proteine u mlijeku kunića tijekom liječenja ovim lijekom. Kao i sa svim terapijskim proteinima postoji potencijal za imunogenost.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema iskustava predoziranja u kliničkim ispitivanjima. Doziranje ne treba namjerno povećavati iznad preporučenih doza zbog nedostatka informacija o dodatnom riziku koji se može pojaviti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska skupina: Faktori zgrušavanja krvi, ATK oznaka: B02BD08

Mehanizam djelovanja

U normalnim uvjetima, FVIIa je faktor koji pokreće koagulaciju nakon interakcije s tkivnim faktorom (TF) na površini stanice. Nastali kompleks aktivira uglavnom faktor X u faktor Xa te također faktor IX u faktor IXa. Aktivacija faktora X u faktor Xa pokreće zajednički put koagulacijske kaskade u kojoj se protrombin aktivira u trombin koji potom pretvara fibrinogen u fibrin kako bi se stvorio hemostatski čep, postižući time tvorbu ugruška na mjestu krvarenja (hemostaza). Ova reakcija je nekoliko puta pojačana u prisutnosti faktora VIII i IX.

U bolesnika s hemofilijom A ili B, molekule faktora VIII i IX odsutne su ili nisu funkcionalne čime je spriječeno pojačanje koagulacije. To uzrokuje onesposobljavajuća krvarenja koja ponekad mogu biti opasna po život.

U tih bolesnika, FVIIa aktivira koagulacijski put preko prirodnog mehanizma „ovisnog o TF-u”. Međutim, terapijske doze FVIIa potrebne za postizanje hemostaze značajno su više od normalnih koncentracija FVII(a) koji cirkulira u krvi. Prisutnost tih supra-prirodnih doza FVIIa inducira dva dodatna puta koagulacije.

Drugi put koagulacije, „neovisan o TF-u”, vodi slično kao i „o TF-u ovisan“ način djelovanja, do generacije FXa na površini aktiviranih trombocita bez potrebe za usidrenjem FVIIa s TF-om na površini stanice te mijenjanjem njene strukture. Pored toga, uporaba visokih doza FVIIa nadmašuje prirodnu i ustaljenu inhibiciju aktivnosti FVIIa zimogenom FVII.

U trećem putu koagulacije, FVIIa natječe se s aktiviranim proteinom C (aPC) vezivanjem na endotelni protein C receptor (EPCR). FVIIa stoga modulira antikoagulaciju tako što ograničava djelovanje aPC-a na cijepanje faktora Va koji je kofaktor FXa.

Kombinacijom ta tri puta omogućeno je FVIIa zaobilaznje potrebe za FVIIIa ili FIXa te ponovno uspostavljanje hemostaze u njihovoj odsutnosti ili čak u prisutnosti inhibitora.

Farmakodinamički učinci

Rezultati laboratorijskih testova zgrušavanja nužno ne koreliraju s učinkovitosti ovog lijeka na hemostazu niti je predviđaju.

U kliničkom ispitivanju faze 1b, ovaj lijek je dokazao farmakodinamički učinak na koagulacijski sustav ovisan o dozi i koncentraciji, uključujući skraćivanje aPTT-a i PT-a te porast u rezultatu testa generiranja trombina (engl. *thrombin generation test*, TGT) s trombocitima te učinak na maksimalnu čvrstoću ugruška (fibrinska tromboelastometrija).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost ovog lijeka procijenjena je u tri klinička ispitivanja faze 3 u ukupno 60 muških bolesnika s urođenom hemofilijom A ili B s inhibitorima. Sigurnost ovog lijeka procijenjena je u ta tri klinička ispitivanja te također u ispitivanju faze 1b (15 bolesnika) te u dodatnom kliničkom ispitivanju s farmakokinetičkom procjenom kao primarnim ciljem (28 bolesnika) u ukupno 103 muška bolesnika s urođenom hemofilijom A ili B s inhibitorima.

Djelotvornost u liječenju krvarenja u odraslih i adolescenata:

PerSept 1 bilo je multicentrično, otvoreno, randomizirano, prijelazno ispitivanje faze 3 s dva početna režima doziranja. Glavni ciljevi ovog ispitivanja bili su procjena sigurnosti i djelotvornosti dvaju režima doziranja lijeka kroz puni raspon težina epizoda krvarenja (blaga, umjerena te teška) te procjena njegove farmakokinetike. Prema planu ispitivanja, uključeni su bolesnici u dobi od 12 godina i stariji (uključivo i 75 godina starosti) s urođenom hemofilijom A ili B s inhibitorima na FVIII ili FIX (prag testa na inhibitore podešen je na vrijednost od 5 BU iznad koje označava pozitivan rezultat). Bolesnici koji su ispunili ulazne kriterije randomizirani su na početku ispitivanja u skupinu s režimom liječenja od 75 µg/kg ili 225 µg/kg ovog lijeka.

Dvadeset i sedam odraslih i adolescentnih (≥12 godina do manje od 65 godina) bolesnika bili su uključeni i procijenjeni za liječenje 468 epizoda krvarenja s medijanom od 12 epizoda krvarenja po bolesniku.

Rezultati analize udjela uspješno liječenih epizoda krvarenja s „dobrim” ili „izvršnim” odgovorom (uporabom ocjenjivačke ljestvice od 4 boda), neovisno o težini epizoda krvarenja, 12 sati nakon početne primjene ovog lijeka (primarna mjera ishoda djelotvornosti), te s odgovorima koji nedostaju, a smatrani su kao neuspješno liječenje, nalaze u Tablici 4.

Tablica 4: Udio epizoda krvarenja s „dobrim” ili „izvršnim” odgovorom, neovisno o težini epizoda krvarenja, u 12 sati nakon početne primjene lijeka CEVENFACTA (liječena populacija) - odgovori koji nedostaju smatrani su neuspješnim liječenjem - ispitivanje PerSept 1

	Početni režim doziranja u vrijeme epizode krvarenja		Ukupno (N=27)
	75 µg/kg (N=25)	225 µg/kg (N=25)	
Broj epizoda krvarenja	252	216	468
Broj uspjeha	204 (81%)	195 (90,3%)	399 (85,3%)
Broj neuspjeha	48 (19,0%)	21 9,7%)	69 (14,7%)
Omjer uspjeha [95% CI]	0,810 [0,709; 0,910]	0,903 [0,829; 0,977]	0,853 [0,770; 0,935]
p-vrijednost ¹	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Kratica: CI = (engl. *confidence interval*) interval pouzdanosti.

Napomene: Tablica stratificirana po stvarnom režimu doziranja za vrijeme epizode krvarenja. Bolesnici koji su dovršili fazu A bez ikakvih sigurnosnih pitanja, započeli su fazu B liječenja s istim režimom liječenja koji im je bio nasumično dodijeljen u fazi A (bilo 75 µg/kg ili 225 µg/kg). Nakon toga, bolesnici su prešli na izmjenični režim liječenja svakih 12 tjedana do kraja ispitivanja.

¹ p-vrijednost za jednostrani test s aproksimacijom normalnosti $H_0: p \leq 0,55$, gdje je p prava vrijednost udjela uspješno liječenih epizoda krvarenja u 12 sati, prilagođena za korelaciju između epizoda krvarenja za danog bolesnika. Test je proveden na razini od 0,0125 (prilagođeno s 0,025 na 0,0125 kako bi se uračunala višestrukost testiranja).

PerSept = (engl. *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials*) Program za procjenu djelotvornosti rekombinatnog faktora VII iz prospektivnih kliničkih ispitivanja)

Pored toga, u 24 sata, većina epizoda krvarenja prijavljena je s „dobrim” ili „izvršnim” procjenaodgovorom; odgovor je iznosio 96,7% [93,3%; 100%] te 99,5% [98,6%; 100%] s režimima doziranja od 75 µg/kg, odnosno 225 µg/kg. Medijan vremena za postizanje „dobrog” ili „izvršnog” odgovora bolesnika na epizode krvarenja iznosio je 5,98 sati za režim doziranja od 75 µg/kg te 3 sata za režim doziranja od 225 µg/kg.

Vezano uz potrošnju lijeka, medijan od 1 i 2 injekcije, s režimom od 225 µg/kg, odnosno 75 µg/kg bio je potreban za liječenje epizode krvarenja.

PerSept 2 bilo je globalno, multicentrično, otvoreno, randomizirano, prijelazno ispitivanje faze 3 s dva početna režima doziranja. Glavni ciljevi ovog ispitivanja bili su procjena sigurnosti i djelotvornosti dvaju režima doziranja lijeka kroz puni raspon težina epizoda krvarenja (blaga, umjerena te teška) te procjena njegove farmakokinetike. Ispitivanje je uključivalo bolesnike od <12 godina s urođenom

hemofilijom A ili B s inhibitorima na FVIII ili FIX (prag testa na inhibitore podešen je na vrijednost od 5 BU iznad koje označava pozitivan rezultat).

Bolesnici koji su ispunili sve ulazne kriterije randomizirani su na početku ispitivanja u skupinu s režimom liječenja od 75 µg/kg ili 225 µg/kg ovog lijeka.

Dvadeset i petoro djece (u dobi od 11,3 mjeseca do <12 godina) bilo je uključeno i procijenjeno za liječenje 549 epizoda krvarenja s medijanom od 17 epizoda krvarenja po bolesniku.

Rezultati analize udjela uspješno liječenih epizoda krvarenja s „dobrim” ili „izvršnim” odgovorom (uporabom ocjenjivačke ljestvice od 4 boda), neovisno o težini epizoda krvarenja, 12 sati nakon početne primjene ovog lijeka (primarna mjera ishoda djelotvornosti), te s odgovorima koji nedostaju, a smatrani su kao neuspješno liječenje, nalaze u Tablici 5.

Tablica 5: Udio epizoda krvarenja s „dobrim” ili „izvršnim” odgovorom, neovisno o težini epizoda krvarenja, 12 sati nakon početne primjene lijeka CEVENFACTA (liječena populacija) - ispitivanje PerSept 2

	Početni režim doziranja za vrijeme epizode krvarenja		Ukupno (N=25)
	75 µg/kg (N=23)	225 µg/kg (N=24)	
Broj epizoda krvarenja	239	310	549
Broj uspjeha	158 (66,1%)	190 (61,3%)	348 (63,4%)
Broj neuspjeha	81 (33,9%)	120 (38,7%)	201 (36,6%)
Omjer uspjeha [95% CI]	0,661 [0,530; 0,792]	0,613 [0,487; 0,739]	0,634 [0,517; 0,751]
p-vrijednost ¹	0,048	0,164	0,080

Kratica: CI = (engl. *confidence interval*) interval pouzdanosti.

Napomene: Tablica stratificirana po stvarnom režimu liječenja za vrijeme epizode krvarenja. Bolesnici koji su dovršili fazu A bez ikakvih sigurnosnih pitanja, započeli su fazu B liječenja s istim režimom liječenja koji im je bio nasumično dodijeljen u fazi A (bilo 75 µg/kg ili 225 µg/kg). Nakon toga, bolesnici su prešli na izmjenični režim liječenja svakih 12 tjedana do kraja ispitivanja.

¹ p-vrijednost za jednostrani test s aproksimacijom normalnosti $H_0: p \leq 0,55$, gdje je p prava vrijednost udjela uspješno liječenih blagih/umjerenih/teških epizoda krvarenja u 12 sati, prilagođena za korelaciju između epizoda krvarenja za danog bolesnika. Test je proveden na razini od 0,0125 (prilagođeno s 0,025 na 0,0125 kako bi se uračunala višestrukost testiranja).

PerSept = (engl. *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials*) Program za procjenu djelotvornosti rekombinantnog faktora VII iz prospektivnih kliničkih ispitivanja

Rezultati djelotvornosti smatraju se inkonkluzivnim za ispitivanje PerSept2: primarna mjera ishoda djelotvornosti nije postignuta (tj. objektivni kriterij performansa (engl. *objective performance criterion*, OPC) nije premašen). Vidjeti dio 4.2.

Djelotvornost u prevenciji krvarenja kod kirurških zahvata te invazivnih postupaka:

PerSept 3 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 3 s jednom skupinom, koje je procjenjivalo sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u bolesnika u dobi od ≥ 6 mjeseci do ≤ 75 godina, koji su imali hemofiliju A ili B s inhibitorima FVIII ili FIX (prag testa na inhibitore podešen je na vrijednost od 5 BU iznad koje označava pozitivan rezultat) i kojima je bio zakazan elektivni kirurški zahvat ili drugi invazivni postupak. U ispitivanje je bilo uključeno 12 bolesnika (6 u skupini za manji kirurški zahvat te 6 u skupini za veći kirurški zahvat).

Za veće kirurške zahvate/invazivne postupke, liječenje je primijenjeno kao početna bolus doza od 200 µg/kg u ≤ 2 minute intravenske injekcije neposredno prije kirurškog reza ili početka invazivnog postupka. Za manje elektivne kirurške/invazivne postupke lijek je primijenjen kao početna bolus doza od 75 µg/kg u ≤ 2 -minute intravenske injekcije neposredno prije kirurškog reza ili početka invazivnog postupka. Za manje i veće postupke, primjena je ponovljena ne češće od svaka 2 sata pri dozi od

75 µg/kg tijekom i nakon kirurškog zahvata/invazivnog postupka. Medijan trajanja izloženosti iznosio je 18 dana (za veće postupke) te 2,2 dana (za manje postupke).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je postotak kirurških zahvata ili drugih invazivnih postupaka s „dobrim” ili „izvršnim” odgovorom na liječenje 48 (±4) sati nakon posljednje primjene ovog lijeka prema procjeni ispitivača. Ta se procjena temeljila na ukupnim procjenama provedenim u bolesnika u svakoj vremenskoj točki, uzimajući također u obzir kirurговu procjenu intraoperativne hemostaze, broj (intervencija za) epizoda krvarenja, curenje iz rane, transfuziju krvi te količine upotrijebljenih lijekova. Primarna analiza temeljila se na procjenama koje nisu nedostajale.

Šestero odraslih (u dobi do 56 godina) te 6 pedijatrijskih bolesnika (1 adolescent (u dobi od 14 godina) i 5 djece (u dobi od 2 do 9 godina)) primilo je ovaj lijek u ukupno 12 invazivnih postupaka od čega 6 većih i 6 manjih. Četiri bolesnika koja su prethodno sudjelovala u ispitivanju PerSept 1 (2 bolesnika) i PerSept 2 (2 bolesnika) bila su uključena u ispitivanje PerSept 3.

Od 12 provedenih kirurških zahvata, 9 (81,8%) zahvata je ispitivač prijavio kao uspješno liječenje („dobar” ili „izvrstan” odgovor) 48 sati nakon posljednje primjene ovog lijeka, 2 (18,2%) kao neuspješno liječenje („slab” odgovor), a 1 procjena je nedostajala zbog prekida ispitivanja (povlačenje pristanka) prije procjene nakon 48 sati.

Dva neuspješna liječenja („slab” odgovor) bili su u skupini s većim kirurškim zahvatima. Odgovor jednog od njih naveden je kao „slab” zbog prekida ispitivanja nakon štetnog događaja nastalog tijekom liječenja koji je uzrokovao smrt (nastanak postproceduralnog hematoma, unutar 2 dana od posljednje doze ovog lijeka uz primjenu antihemoragijskog lijeka za hitno ublažavanje simptoma unutar 52 sata od posljednje doze lijeka): taj bolesnik je 1 dan nakon primjene lijeka iskusio postproceduralni hematom, potom 3 dana nakon primjene lijeka ozbiljno krvarenje u probavnom sustavu te anemiju uzrokovanu teškim gubitkom krvi što je dovelo do smrti istog dana. Krvarenje u probavnom traktu i anemija uslijed gubitka krvi početno su bili prijavljeni kao nuspojave čija povezanost s primjenom lijeka nije vjerojatna, te naknadnim ažuriranjem ispitivača kao nuspojave čija povezanost s lijekom je vjerojatna. Naposljetku, nakon ponovne procjene nezavisnog Povjerenstva za motrenje podataka i Naručitelja kliničkog ispitivanja, stupanj uzročno-posljedične povezanosti između primjene lijeka i sumnje na nuspojavu procijenjen je kao „nepovezano”. Drugo neuspješno liječenje zahtijevalo je primjenu lijeka za hitno ublažavanje simptoma 7. dan od kirurškog zahvata nakon čega je procijenjeno kao neuspješno.

Intraoperativni hemostatski učinak ocijenjen je kao „izvrstan” ili „dobar” u ukupnoj skupini od 12 provedenih manjih i većih kirurških zahvata. Srednja vrijednost procijenjenog stvarnog intraoperativnog gubitka krvi bila je niža u usporedbi sa srednjom vrijednosti maksimalnog predviđenog gubitka krvi (za bolesnika bez poremećaja krvarenja koji se podvrgava istom postupku) za manje kirurške zahvate (2,3 ml za stvarni intraoperativni te 4,2 ml za maksimalno predviđeni gubitak krvi) i za veće kirurške zahvate (270,0 ml, odnosno 350,0 ml).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička procjena provedena je u kliničkom ispitivanju LFB-FVIIA-009-19 u 28 bolesnika s hemofilijom A, s ili bez inhibitora na FVIII (srednja vrijednost dobi 37,2 (medijan od 15,1 (raspon od 19-70 godina)) koji su primili pojedinačnu dozu eptakoga beta (aktiviranog) (bilo 75 µg/kg ili 225 µg/kg).

Ovaj lijek iskazao je farmakokinetički profil usporediv s drugim lijekovima koji sadrže rhFVIIa s porastom razine u plazmi nedugo nakon injekcije, nakon čega slijedi bieksponecijalno opadanje od maksimalne koncentracije do povratka na početnu vrijednost, približno 8 do 12 sati nakon primjene.

Podaci su analizirani primjenom analize bez uključivanja odjeljaka (engl. *noncompartmental analysis*, NCA). Rezultati farmakokinetičke analize nakon pojedinačne primjene intravenskog bolusa od 75 µg/kg ili 225 µg/kg ovog lijeka u 28 odraslih bolesnika prikazani su u Tablici 6.

Tablica 6: Farmakokinetički parametri lijeka CEVENFACTA (geometrijska srednja vrijednost [CV%]) u odraslih

Parametar (geometrijska srednja vrijednost (CV%))	C _{max} (ng/ml)	Klirens (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)	1008 (47)	2,3 (16)
225 µg/kg (n=14)	3211 (23)	4,5 (20)	7 (22)	3571 (26)	2,0 (8)

C_{max}= maksimalna koncentracija u plazmi; AUC_{0-inf}= površina ispod krivulje - od vremena primjene do beskonačno; t_{1/2}= terminalni poluvijek; V_d= volumen raspodjele

Analiza bez uključivanja odjeljaka prikazala je približnu proporcionalnost između doza od 75 µg/kg i 225 µg/kg eptakoga beta (aktiviranog), s povećanjem geometrijskih srednjih vrijednosti AUC_{0-inf} i C_{max} za 3,5 odnosno 3,4 puta uz povećanje doze 3,0 puta.

Potrebno je napomenuti da je veća izloženost (AUC i C_{max}) zapažena pri većoj tjelesnoj težini (posebice relevantna za pretila ispitanike) za bilo koju od dostupnih doza (75 µg/kg i 225 µg/kg). Podaci u ovoj podskupini su trenutno ograničeni, ali preporuke za potencijalno doziranje bit će ažurirane čim postanu dostupne dodatne informacije.

U starijih osoba postoje ograničeni farmakokinetički podaci: 3 starija bolesnika, iz farmakokinetičkog ispitivanja LFB-FVIIA-009-19 bila su uključena u klinička ispitivanja, 1 u dobi od 70 godina u skupini koja je primala pojedinačnu intravensku dozu od 75 µg/kg te 2 (najstariji u dobi od 67 godina) u skupini koja je primala pojedinačnu intravensku dozu od 225 µg/kg.

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Nisu provedena klinička ispitivanja s ovim lijekom kako bi se procijenila masena bilanca. Međutim, na temelju dostupnih podataka iz literature, očekivani metabolizam je proteolitička razgradnja u jetri te izlučivanje u urinu i fecesu (aminokiseline).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Svi neklinički podaci o sigurnosti primjene bili su povezani s farmakološkim učinkom rFVIIa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

Argininklorid
 Izoleucin
 Trinatrijev citrat dihidrat
 Glicin
 Lizinklorid
 Polisorbat 80
 Kloridna kiselina (za podešavanje pH)

Otapalo

Voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon rekonstitucije, lijek treba čuvati u bočici te primijeniti unutar 4 sata. Svu neiskorištenu otopinu potrebno je baciti 4 sata nakon rekonstitucije.

Za više informacija o uputama za rekonstituciju proučite dio 6.6.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika te posebna oprema za primjenu

Jedno pakiranje sadrži:

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

- 1 staklena bočica s praškom (1 mg) za otopinu za injekciju,
- 1 nastavak za sterilnu bočicu za rekonstituciju s filtrom od 5 µm,
- 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije (1,1 ml),
- 1 potisni klip i graničnik.

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

- 1 staklena bočica s praškom (2 mg) za otopinu za injekciju,
- 1 nastavak za sterilnu bočicu za rekonstituciju s filtrom od 5 µm,
- 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije (2,2 ml),
- 1 potisni klip i graničnik.

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

- 1 staklena bočica s praškom (5 mg) za otopinu za injekciju,
- 1 nastavak za sterilnu bočicu za rekonstituciju s filtrom od 5 µm,
- 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije (5,2 ml),
- 1 potisni klip i graničnik.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

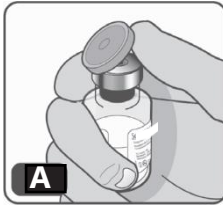
Nakon rekonstitucije s priloženim kompletom, otopina je bistra do blago zamućena bezbojna tekućina bez stranih čestica.

Prije primjene potrebno je vizualno pregledati rekonstituirani lijek na prisutnost čestica. Otopine koje su zamućene ili sadrže taloge ne smiju se primijeniti.

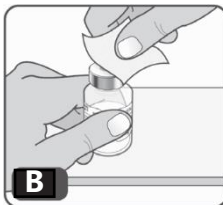
Upute za rekonstituciju

Aseptična tehnika i rad na ravnoj površini trebaju se uvijek primijeniti tijekom postupka rekonstitucije.

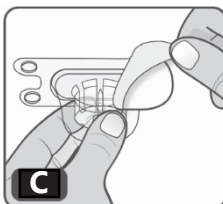
1. Bočica s praškom lijeka CEVENFACTA i napunjena štrcaljka s otapalom moraju biti na sobnoj temperaturi (između 15°C i 25°C) prilikom rekonstitucije.
2. Skinite plastičnu kapicu s bočice (**Slika A**). Ako je kapica izgubljena ili nedostaje, nemojte upotrebljavati bočicu.



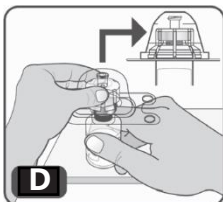
3. Obrišite gumeni čep na bočici tupferom natopljenim alkoholom. Omogućite da se alkohol osuši. Nakon čišćenja tupferom, **nemojte dodirivati gumeni čep prstima i nemojte dopustiti da dodiruje bilo koji drugi predmet dok ne pričvrstite nastavak za bočicu jer to može prenijeti mikroorganizme (Slika B).**



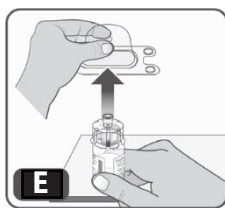
4. Otvorite pakiranje s nastavkom za bočicu tako što ćete odlijepiti zaštitni papirnati pokrov bez dodirivanja unutrašnjosti. Nemojte uklanjati nastavak za bočicu iz pakiranja. Šiljak nastavka za bočicu treba postaviti na sredinu sivog gumenog čepa bočice (**Slika C**).



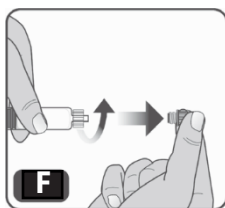
5. Preokrenite pakiranje. Čvrsto pritisnite prema dolje kako biste do kraja umetnuli šiljak nastavka za bočicu kroz gumeni čep bočice (**Slika D**).



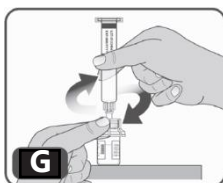
6. Blago stisnite plastični poklopac i podignite ga kako biste ga uklonili s nastavka za bočicu. **Nemojte dodirivati izloženi šiljak nastavka za bočicu (Slika E).**



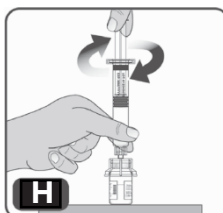
7. Skinite kapicu štrcaljke s napunjene štrcaljke držeći tijelo štrcaljke jednom rukom te odvrćući drugom rukom kapicu štrcaljke (okrenuti nalijevo). **Nemojte dirati vršak štrcaljke. Nemojte upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je čep štrcaljke izgubljen ili nedostaje (Slika F).**



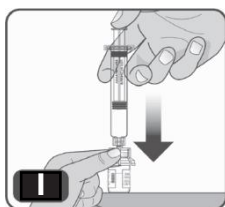
8. Dok držite rubove nastavka za bočicu zavrnite napunjenu štrcaljku nekoliko okretaja (okrenite udesno) dok se ne počne zatezati. **Pazite da ne zategnete prejako jer ćete kasnije morati skidati štrcaljku (Slika G).**



9. Držite široki gornji dio potisnog klipa jednom rukom te tijelo štrcaljke drugom rukom. Umetnite potisni klip u štrcaljku te ga potom zavrnite nekoliko okretaja (zavrnite nadesno) tako da je potisni klip pričvršćen na sivi gumeni čep na štrcaljki (Slika H).



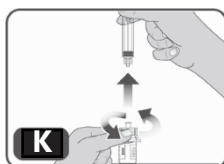
10. Vrlo polako pogurajte potisni klip na dno štrcaljke kako biste prenijeli svu tekućinu iz štrcaljke u bočicu. **Nemojte gurati prebrzo jer može doći do prekomjernog stvaranja pjene i zraka u bočici (Slika I).**



11. Nježno vrtite bočicu ili ju valjajte između ruku dok se sav prašak ne otopi. **Nemojte tresti bočicu jer to stvara pjenu i zrak (Slika J).**



12. Bez uvlačenja imalo lijeka natrag u štrcaljku, odvrnite štrcaljku s nastavka za bočicu (prema lijevo) dok se u potpunosti ne odvoji. Nemojte uklanjati nastavak s bočice (**Slika K**).



13. Uvucite tekući lijek iz bočice (bočica) primjenom štrcaljke koju ste dobili u ljekarni, a koja je dovoljno velika da primi Vašu propisanu dozu.

Ako vaša doza zahtijeva više od jedne bočice, ponovite prethodne korake s dodatnim kompletima dok ne dosegnete potrebnu dozu.

Upute za primjenu

Lijek se mora primijeniti unutar 4 sata od rekonstitucije.

Lijek se može primijeniti u 2 minute ili manje kao intravenska infuzija.

Upute za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

Tour W

102 Terrasse Boieldieu , 19ème Étage

92800 Puteaux

Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1664/001

EU/1/22/1664/002

EU/1/22/1664/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD <UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET> <ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA>**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija (1 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

eptakog beta (aktivirani)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

eptakog beta (aktivirani) 1 mg/bočici (45 KIU/bočici), 1 mg/ml nakon rekonstitucije

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: argininklorid, izoleucin, trinatrijev citrat dihidrat, glicin, lizinklorid, polisorbitat 80, kloridna kiselina.

Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedno pakiranje sadrži:

1 bočicu s praškom,

1 štrcaljku sa sterilnim otapalom,

1 potisni klip,

1 nastavak za bočicu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu primjenu.

Primijenite unutar 4 sata od rekonstitucije.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1664/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CEVENFACTA 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica s praškom (1 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju
eptakog beta (aktivirani)
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Napunjena štrcaljka s otapalom (1,1 ml)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za lijek CEVENFACTA 1 mg
voda za injekcije
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija (2 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju

eptakog beta (aktivirani)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

eptakog beta (aktivirani) 2 mg/bočici (90 KIU/bočici), 1 mg/ml nakon rekonstitucije

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: argininklorid, izoleucin, trinatrijev citrat dihidrat, glicin, lizinklorid, polisorbit 80, kloridna kiselina.

Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedno pakiranje sadrži:

1 bočicu s praškom,

1 štrcaljku sa sterilnim otapalom,

1 potisni klip,

1 nastavak za bočicu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu primjenu.

Primijenite unutar 4 sata od rekonstitucije.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1664/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

CEVENFACTA 2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica s praškom (2 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju
eptakog beta (aktivirani)
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Napunjena štrcaljka s otapalom (2,2 ml)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za lijek CEVENFACTA 2 mg
voda za injekcije
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija (5 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju
eptakog beta (aktivirani)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

eptakog beta (aktivirani) 5 mg/bočici (225 KIU/bočici), 1 mg/ml nakon rekonstitucije

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Prašak: argininklorid, izoleucin, trinatrijev citrat dihidrat, glicin, lizinklorid, polisorbit 80, kloridna kiselina.

Otapalo: voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedno pakiranje sadrži:

- 1 bočicu s praškom,
- 1 štrcaljku sa sterilnim otapalom,
- 1 potisni klip,
- 1 nastavak za bočicu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za jednokratnu primjenu.
Primijenite unutar 4 sata od rekonstitucije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)
Tour W
102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage
92800 Puteaux
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1664/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CEVENFACTA 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica s praškom (5 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju
eptakog beta (aktivirani)
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 mg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Napunjena štrcaljka s otapalom (5,5 ml)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za lijek CEVENFACTA 5 mg
voda za injekcije
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5,2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju
CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju
CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) prašak i otapalo za otopinu za injekciju
eptakog beta (aktivirani)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CEVENFACTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek CEVENFACTA
3. Kako primjenjivati lijek CEVENFACTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek CEVENFACTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za uporabu lijeka CEVENFACTA

1. Što je CEVENFACTA i za što se koristi

CEVENFACTA sadrži djelatnu tvar eptakog beta (aktivirani), rekombinantni ljudski faktor zgrušavanja VIIa (rhFVIIa).

CEVENFACTA se koristi za primjenu u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 godina ili starijih) koji su rođeni s hemofilijom A ili B te koji su razvili inhibitore (protutijela) na faktore zgrušavanja. Koristi se za:

- liječenje epizoda krvarenja,
- zbrinjavanje krvarenja tijekom kirurškog zahvata.

Kako CEVENFACTA djeluje

Ovaj lijek djeluje tako što stvara krvni ugrušak na mjestu krvarenja kad vlastiti faktori zgrušavanja tijela ne djeluju.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek CEVENFACTA

Nemojte primjenjivati lijek CEVENFACTA

- ako ste alergični na eptakog beta (aktivirani) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako ste alergični na kuniće ili na proteine kunića.

Upozorenja i mjere opreza

Prije liječenja lijekom CEVENFACTA, recite svom liječniku:

- ako u povijesti bolesti imate aterosklerozu (kada su Vam arterije sužene zbog bolesti), bolest koronarnih arterija (bolest srca zbog suženja krvnih žila koje opskrbljuju srce), cerebrovaskularnu

bolest (bolest krvnih žila koje opskrbljuju mozak), ozljedu tipa nagnječenja, septikemiju (ozbiljna infekcija krvi) ili ugruške u krvi;

- ako imate bolest srca, zatajenje srca, nepravilne srčane ritmove;
- ako ste prethodno imali ugrušak u plućima ili kirurški zahvat na srcu;
- ako imate ili ste imali bilo koje drugo medicinsko stanje.

Bolesnici s poznatom alergijom na kazein mogu biti pod povećanim rizikom od reakcija preosjetljivosti. Ako se jave znakovi ili simptomi preosjetljivosti, liječenje treba prekinuti te morate odmah potražiti liječničku pomoć. Simptomi mogu uključivati koprivnjaču (otekline pod kožom koje svrbe), svrbež, otežano disanje, oticanje oko usta i grla, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglicu ili nesvjesticu te nizak krvni tlak.

Iako nisu uočena, sljedeća stanja mogu se javiti s lijekom CEVENFACTA:

- Krvni ugrušci u arterijama u srcu (što može dovesti do srčanog udara ili angine pektoris), u mozgu (što može dovesti do moždanog udara) ili u plućima ili dubokim venama. Simptomi mogu uključivati oticanje i bol u rukama, nogama ili trbuhu, bol u prsištu, nedostatak zraka, gubitak osjeta ili pokretljivosti te izmijenjeno stanje svijesti ili poremećaj govora.
- Preosjetljivost ili anafilaktičke reakcije. Simptomi mogu uključivati koprivnjaču (otekline pod kožom koje svrbe), svrbež, osip, otežano disanje, oticanje oko usta i grla, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, omaglicu ili nesvjesticu te nizak tlak krvi.
- Stvaranje inhibitornih protutijela, što može uzrokovati probleme s krvarenjem.

Ako se bilo koje od tih stanja odnosi na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom prije uporabe lijeka CEVENFACTA.

Važno je da zapisujete broj serije lijeka CEVENFACTA. Tako da svaki put kada dobijete novo pakiranje lijeka CEVENFACTA, zabilježite datum primjene i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza riječi Lot) te sačuvate tu informaciju na sigurnom mjestu.

Adolescenti

Navedena upozorenja i mjere opreza vrijede i za odrasle i za adolescente (u dobi od 12 godina i starije).

Drugi lijekovi i CEVENFACTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Morate razgovarati s liječnikom prije nego primijenite lijek CEVENFACTA ako

- uzimate ili ste nedavno uzeli drugi aktivirani faktor VII, aktivirane ili neaktivirane koncentrate protrombinskog kompleksa;
- uzimate ili ste nedavno uzeli faktor XIII,

obzirom da kombinacija tih lijekova s lijekom CEVENFACTA može povećati rizik od tromboembolijskih događaja (stvaranje krvnih ugrušaka u venama)

Morate razgovarati s liječnikom prije nego primijenite lijek CEVENFACTA s ovim lijekovima.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom primjene lijeka CEVENFACTA može se javiti omaglica. Morate izbjegavati upravljanje vozilima i strojevima dok imate taj simptom.

CEVENFACTA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po injekciji, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek CEVENFACTA

Liječenje ovim lijekom mora započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju hemofilije i/ili poremećaja krvarenja.

CEVENFACTA se isporučuje kao prašak koji se mora pripremiti (pripremiti za primjenu) sa svojim otapalom te ubrizgati u venu (intravenska injekcija). Pogledajte Upute za uporabu koje se nalaze na kraju ove upute o lijeku (dio 7).

Kada se liječite sami

Ubrizgavanje lijekova zahtijeva posebnu obuku. Nemojte pokušavati sami ubrizgati lijek osim ako Vas Vaš zdravstveni radnik ili centar za liječenje hemofilije nisu obučili.

Mnogi ljudi koji imaju hemofiliju s inhibitorima nauče si davati injekcije samostalno ili uz pomoć člana obitelji: nakon obuke, trebat ćete dodatnu opremu za ubrizgavanje skupa sa svojim kompletom CEVENFACTA tako da možete uspješno liječiti svoje epizode krvarenja kod kuće. Pazite da prikupite svu potrebnu opremu prije pripreme lijeka za injekciju. Ovu dodatnu opremu za injekciju dobit ćete kod svog zdravstvenog radnika (npr. ljekarnika ili u centru za liječenje hemofilije).

CEVENFACTA se može ubrizgati u centru za liječenje hemofilije, u ordinaciji svog liječnika ili kod kuće. Liječenje pri prvom znaku krvarenja važno je za zbrinjavanje krvarenja.

Počnite liječenje krvarenja čim je prije moguće, najbolje unutar 2 sata.

- U slučaju blagog ili umjerenog krvarenja (npr. u zglob, površinski sloj mišića, meko tkivo te sluznice), morate se sami liječiti čim je prije moguće, po mogućnosti kod kuće.
- U slučaju teškog krvarenja (npr. krvarenja opasnog po život ili koje ugrožava udove bolesnika [ruku ili nogu], intrakranijalnog (unutar lubanje) ili krvarenja u probavnom sustavu [u želucu ili utrobi]) morate se obratiti svom liječniku.

Obično se teška krvarenja liječe u bolnici, a doza lijeka CEVENFACTA može se dati na putu prema bolnici.

Nemojte se sami liječiti dulje od 24 sata bez konzultacija sa svojim liječnikom.

- Svaki put kada primijenite ovaj lijek obavijestite svog zdravstvenog radnika čim je prije moguće.
- Ako se krvarenje ne smanjuje unutar 24 sata, odmah se obratite svom zdravstvenom radniku ili hitnoj službi. Obično to znači da ćete trebati bolničku skrb.

Za pripremu lijeka prije primjene, pridržavajte se **Uputa za uporabu** koje se nalaze na kraju ove upute o lijeku (dio 7).

Ubrizgajte otopinu u venu tijekom 2 minute ili manje.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Doza

Vaš zdravstveni radnik će Vam reći koliko lijeka CEVENFACTA upotrijebiti te kada upotrijebiti ovaj lijek na temelju Vaše tjelesne težine, stanja i vrste krvarenja.

Liječenje epizoda krvarenja

Liječenje ovim lijekom treba započeti što je prije moguće nakon pojave događaja krvarenja.

Blago i umjereno krvarenje

Za blage do umjerene epizode krvarenja, trajanje kućnog liječenja ne smije biti dulje od 24 sata. Tek nakon savjetovanja s centrom za liječenje hemofilije može se razmotriti nastavak kućnog liječenja nakon 24 sata.

Teško krvarenje

Morate odmah potražiti liječničku skrb ako se znakovi ili simptomi krvarenja pojave tijekom kućnog liječenja.

Početna doza može se primijeniti na putu u centar za liječenje hemofilije ili u ordinaciji Vašeg liječnika kako bi se izbjeglo odgađanje liječenja.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi i kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Način primjene

Za upute o pripremi lijeka prije primjene te upute o primjeni, pridržavajte se **Uputa za uporabu** koje se nalaze na kraju ove upute o lijeku (dio 7).

Ako primijenite više lijeka CEVENFACTA nego što ste trebali

Ako uzmete previše lijeka CEVENFACTA, odmah potražite liječnički savjet.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek CEVENFACTA

Ako zaboravite primijeniti lijek CEVENFACTA, obratite se svom liječniku.

Ako imate dodatnih pitanja o primjeni ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Česte nuspojave

(mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- omaglica
- glavobolja
- nelagoda na mjestu injekcije
- modrica na mjestu injekcije (hematom)
- povišena tjelesna temperatura
- hematom nakon postupka
- reakcija povezana s injekcijom

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek CEVENFACTA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati ispod 30 °C.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za pripremu lijeka CEVENFACTA upotrijebite samo sadržaj priložen u kompletu.

Nakon pripreme, lijek treba čuvati u bočici te primijeniti unutar 4 sata.

Svu neiskorištenu otopinu treba baciti 4 sata nakon pripreme.

Nemojte upotrebljavati ovaj lijek ako primijetite da tekućina sadrži čestice ili je zamućena nakon miješanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CEVENFACTA sadrži

- Djelatna tvar je rekombinantni faktor zgrušavanja VIIa (eptakog beta (aktivirani))
 - Ostale pomoćne tvari su:
 - Prašak: argininklorid, izoleucin, trinatrijev citrat dihidrat, glicin, lizinklorid, polisorbit 80, kloridna kiselina (za podešavanje pH).
 - Otapalo: voda za injekcije.
- Pogledajte dio 2 „CEVENFACTA sadrži natrij”.

Prašak za otopinu za injekciju sadrži: 1 mg/bočici (što odgovara 45 KIU/bočici), 2 mg/bočici (odgovara 90 KIU/bočici), 5 mg/bočici (odgovara 225 KIU/bočici).

Nakon pripreme za primjenu, koncentracija otopine je približno 1 mg/ml (45 KIU/ml) eptakoga beta (aktiviranog). 1 KIU odgovara 1000 IU (međunarodnih jedinica).

Kako CEVENFACTA izgleda i sadržaj pakiranja

Bočica s praškom sadrži bijeli do bjelkasti liofilizirani prašak, a napunjena štrcaljka s otapalom sadrži bistru i bezbojnu otopinu. Pripremljena otopina trebala bi biti bistra do blago zamućena.

Svaki paket lijeka CEVENFACTA sadrži:

- 1 staklenu bočicu s praškom za otopinu za injekciju.
- 1 sterilan nastavak za bočicu za pripremu otopine s filtrom od 5 µm.
- 1 napunjena štrcaljka s vodom za injekcije.
- 1 potisni klip i graničnik.

Veličine pakiranja: 1 mg (45 KIU), 2 mg (90 KIU) i 5 mg (225 KIU).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19^{ème} Étage

92800 Puteaux

Francuska

Proizvođač

LFB Biotechnologies

Zone d'activité de Courtabœuf

3 Avenue des Tropiques

91940 Les Ulis

Francuska

+33 1 69 82 70 10

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

UPUTE ZA UPORABU:

PAŽLJIVO PROČITAJTE OVE UPUTE PRIJE NEGO POČNETE PRIMJENJIVATI LIJEK CEVENFACTA

CEVENFACTA dolazi u obliku praška. Prije ubrizgavanja mora se pripraviti (pripremiti za primjenu) s otapalom priloženim u štrcaljki. Otapalo je voda za injekcije. Pripremljeni lijek CEVENFACTA mora se ubrizgati u Vašu venu (samo intravenska primjena).

Ovaj komplet osigurava pribor potreban za pripremu ovog lijeka. Nakon pripreme potreban je dodatan pribor za ubrizgavanje lijeka. Taj dodatan pribor će osigurati Vaš zdravstveni radnik (npr. Vaš ljekarnik ili centar za liječenje hemofilije).

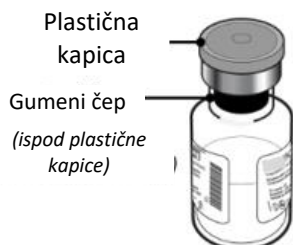
Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vama i/ili Vašem njegovatelju objasniti kako pripraviti i ubrizgati lijek CEVENFACTA. Nemojte koristiti ovaj pribor ako niste prošli odgovarajuću obuku sa svojim liječnikom ili u centru za liječenje hemofilije.

Kada pripremate i ubrizgavate lijek, primijenite tehniku koja osigurava čistu primjenu bez mikroorganizama (aseptička tehnika).

Vaš komplet lijeka CEVENFACTA sadrži:

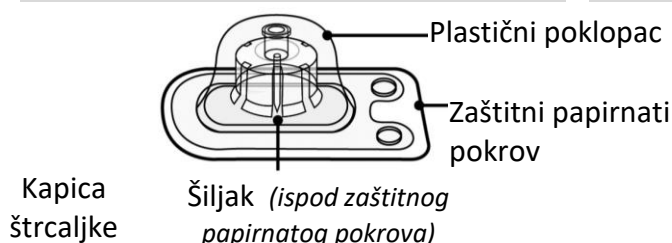
- 1 staklenu bočicu s praškom za otopinu za injekciju
- 1 nastavak za sterilnu bočicu za pripremu s filtrom od 5 µm
- 1 napunjenu štrcaljku s vodom za injekcije
- 1 potisni klip i graničnik

Bočica s praškom

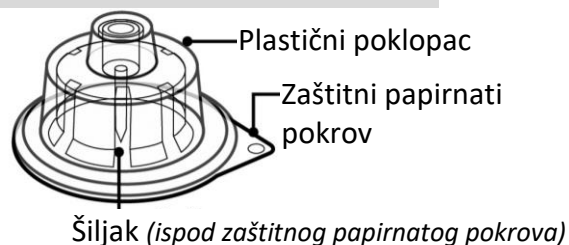


Nastavci za bočice* i pakiranje

Nastavak za bočicu od 1 i 2 mg

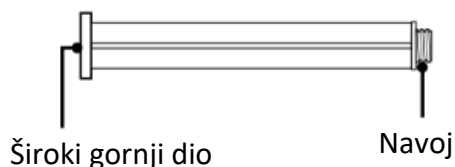


Nastavak za bočicu od 5 mg



***NAPOMENA: Vaš pribor lijeka CEVENFACTA sadržavat će samo jedan nastavak za bočicu.**

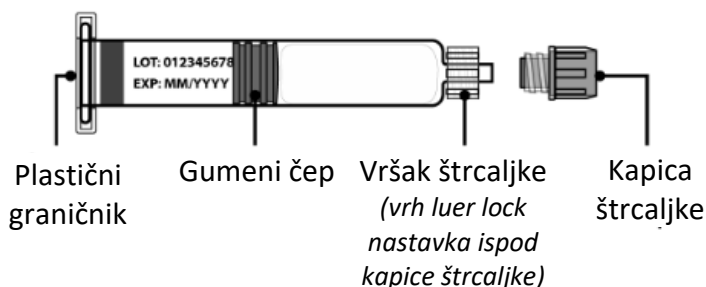
Potisni klip štrcaljke



Široki gornji dio

Navoj

Napunjena štrcaljka s otapalom



Plastični
graničnik

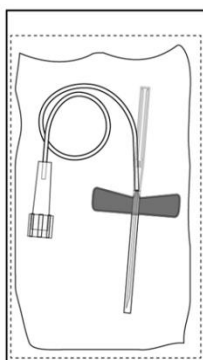
Gumeni čep

Vršak štrcaljke
(vrh luer lock
nastavka ispod
kapice štrcaljke)

Kapica
štrcaljke

Također ćete trebati sterilni set za injekciju (cjevčicu i leptirastu iglu), sterilnu plastičnu štrcaljku, sterilne tupfere natopljene alkoholom te spremnik za oštre predmete sukladan s lokalno primjenjivim zakonima i propisima. **Taj dodatan pribor nije uključen u pakiranje lijeka CEVENFACTA.** Taj dodatan pribor dat će Vam zdravstveni radnik (npr. ljekarnik ili centar za liječenje hemofilije).

Set za injekciju



Plastična štrcaljka



Tupfer natopljen alkoholom



Spremnik za oštre predmete



1) Prikupite pribor i pripremite bočicu

- Izvadite broj kompleta lijeka CEVENFACTA koji Vam treba za pripremu propisane doze te sterilni set za injekciju (ne isporučuje se) i tupfer natopljen alkoholom (ne isporučuje se).

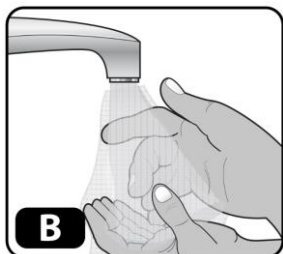
Nemojte upotrebljavati komplet ako je sigurnosni zatvarač oštećen ili sumnjate da je komplet kontaminiran. Umjesto toga upotrijebite novi komplet.

- Provjerite rok valjanosti sa strane kompleta (**Slika A**).

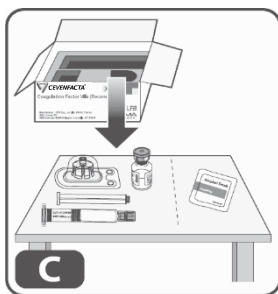
Nemojte upotrebljavati ako je istekao rok valjanosti.



- Provjerite naziv, jačinu i boju na pakiranju kako biste bili sigurni da sadrži odgovarajući lijek (pakiranje od 1 mg je žuto, pakiranje od 2 mg je zeleno, a pakiranje od 5 mg je ljubičasto).
- Očistite ravnu površinu prije započinjanja koraka za pripremu lijeka CEVENFACTA.
- Operite ruke sapunom i vodom te osušite čistim ručnikom ili na zraku (**Slika B**).



- Izvadite sadržaj kompleta i jedan tupfer natopljen alkoholom. Položite predmete na čistu površinu (**Slika C**).



- Pregledajte sav sadržaj kompleta. Pazite da svaka bočica ima štrcaljku iste boje.

Nemojte upotrebljavati sadržaj kompleta ako je ispao ili oštećen. Umjesto toga upotrijebite novi komplet.

- Ako već nisu na sobnoj temperaturi, dopustite da bočica i napunjena štrcaljka dosegnu sobnu temperaturu. Možete to učiniti držeći ih u rukama dok se na zagriju na temperaturu Vaših ruku.

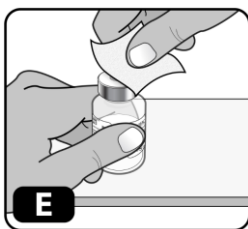
Nemojte upotrebljavati nikakav drugi način kako biste zagrijali bočicu i napunjenu štrcaljku.

- Skinite plastičnu kapicu s bočice (**Slika D**).

Ako plastična kapica nije dobro pričvršćena ili nedostaje, nemojte upotrebljavati bočicu.



- Obrišite gumeni čep tupferom natopljenim alkoholom (**Slika E**) te omogućite da se osuši par sekundi na zraku kako biste bili sigurni da je broj mikroorganizama sveden na najmanju moguću mjeru.

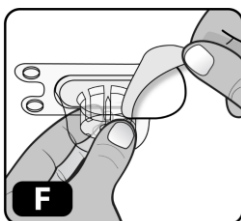


- Nakon čišćenja tupferom, **nemojte dodirivati gumeni čep prstima i nemojte dopustiti da dodiruje bilo koji drugi predmet** dok ne pričvrstite nastavak za bočicu jer to može prenijeti mikroorganizme.

2) Pričvrstite nastavak za bočicu

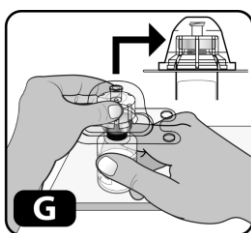
- Odljepite zaštitni papirnati pokrov s pakiranja nastavka za bočicu (**Slika F**).

Ako zaštitni papirnati pokrov nije zalijepljen u potpunosti ili je oštećen, nemojte upotrebljavati nastavak za bočicu.

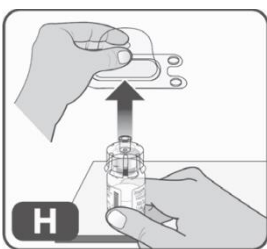


Nemojte vaditi nastavak za bočicu iz zaštitnog plastičnog poklopca prstima. Ako dodirnete šiljak nastavka za bočicu, možete prenijeti mikroorganizme s Vaših prstiju na šiljak.

- Postavite bočicu na čistu ravnu površinu i držite ju jednom rukom. Koristite drugu ruku kako biste držali plastični poklopac (s nastavkom za bočicu unutra) izravno iznad bočice i poravnajte šiljak nastavka za bočicu sa sredinom sivog gumenog čepa bočice.
- Čvrsto pritisnite plastični poklopac prema dolje tako da šiljak nastavka za bočicu probije gumeni čep (možda ćete čuti/vidjeti kako „klikne” na mjesto) (**Slika G**).



- Blago stisnite plastični poklopac i podignite ga kako biste ga uklonili s nastavka za bočicu (**Slika H**).



Nemojte dodirivati vrh nastavka za bočicu nakon što ste uklonili plastični poklopac kako biste izbjegli prijenos mikroorganizama s Vaših prstiju.

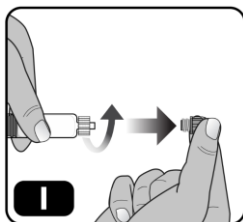
NAPOMENA: Nastavak za bočicu od 5 mg možda neće ravno pristajati uz bočicu, ali je u potpunosti funkcionalan. Kao što je prethodno spomenuto, Vaš komplet lijeka CEVENFACTA sadržavat će samo jedan nastavak za bočicu: onaj prikladan za bočicu uključen je u komplet.

3) Pričvrstite napunjenu štrcaljku te postavite potisni klip

- Skinite kapicu štrcaljke s napunjene štrcaljke držeći tijelo štrcaljke jednom rukom te odvrćući drugom rukom kapicu štrcaljke (okrenuti nalijevo) (**Slika I**).

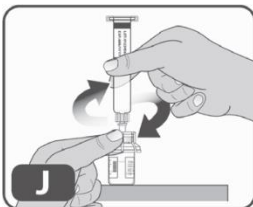
Nemojte dirati vršak štrcaljke koji se nalazi pod kapicom štrcaljke kako biste izbjegli prijenos mikroorganizama s Vaših prstiju.

Nemojte upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako kapica štrcaljke nije dobro pričvršćena ili nedostaje.

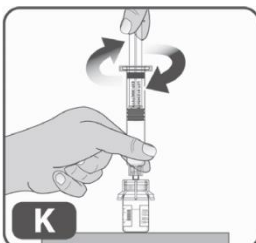


- Držite rubove nastavka za bočicu i zavrnite na njega napunjenu štrcaljku (okrenite udesno nekoliko puta) dok se ne počne zatezati (**Slika J**).

Pazite da ne zategnete prejako jer ćete kasnije morati skidati štrcaljku.



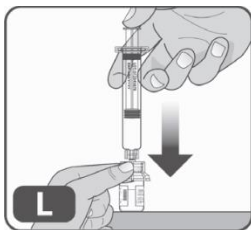
- Za pričvršćivanje potisnog klipa na štrcaljku, držite široki gornji dio potisnog klipa jednom rukom te tijelo štrcaljke drugom rukom.
- Umetnite potisni klip u štrcaljku, potom zavrnite nekoliko okretaja (zavrnite nadesno) tako da je potisni klip pričvršćen na sivi gumeni čep na štrcaljki (**Slika K**).



4) Promiješajte lijek u bočici

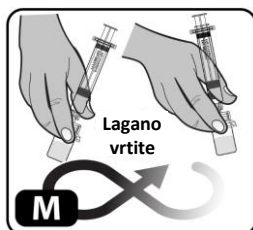
- Vrlo polako pogurajte potisni klip na dno štrcaljke kako biste prenijeli svu tekućinu iz štrcaljke u bočicu (**Slika L**).

Nemojte gurati prebrzo jer može doći do prekomjernog stvaranja pjene i zraka u bočici.



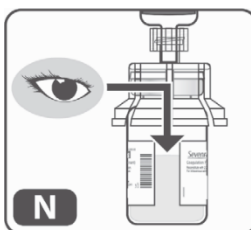
- Nježno vrtite bočicu ili ju valjajte između ruku dok se sav prašak ne otopi (**Slika M**).

Nemojte tresti bočicu jer to stvara pjenu i zrak.



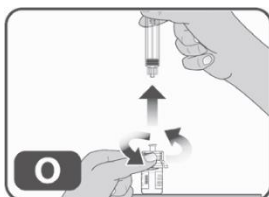
- Provjerite pomiješanu otopinu (**Slika N**). Trebala bi biti bistra do blago zamućena. Sav prašak treba se otopiti tako da u otopini ne bude plutajućih čestica.

Nemojte upotrebljavati ovaj lijek ako primijetite da tekućina sadrži čestice ili je zamućena nakon miješanja. Počnite ispočetka s novim kompletom.



5) Skinite praznu štrcaljku s nastavka za bočicu

- Bez uvlačenja imalo lijeka natrag u štrcaljku, odvrnite štrcaljku s nastavka za bočicu (prema lijevo) dok se u potpunosti ne odvoji (**Slika O**).



- Bacite praznu štrcaljku u odgovarajući spremnik za oštre predmete (**Slika P**).

Nemojte uklanjati nastavak za bočicu.

Nemojte dodirivati vrh luer lock nastavka za bočicu. Ako dodirnete ovaj vrh, možete prenijeti mikroorganizme s Vaših prstiju.



6) Pomiješajte dodatnu bočicu (bočice) i dozu za injektiranje

- Ako Vaša doza zahtijeva više od jedne bočice, ponovite prethodne korake s dodatnim kompletima dok ne dosegnete potrebnu dozu.
- Uvucite tekući lijek iz bočice (bočica) primjenom sterilne štrcaljke koju ste dobili u ljekarni, a koja je dovoljno velika da primi propisanu dozu.
- CEVENFACTA se mora primijeniti unutar 4 sata od pripreme (**Slika Q**).

Nemojte koristiti ako je prošlo više od 4 sata od pripreme.



- CEVENFACTA se može dati kao injekcija u venu tijekom 2 minute ili kraće u skladu s uputama Vašeg liječnika.

7) Zbrinite praznu bočicu (bočice) lijeka

- Nakon pripreme i injiciranja, sigurno zbrinite bočicu s pričvršćenim nastavkom za bočicu, štrcaljku za injekciju te bilo koji drugi otpadni materijal u odgovarajući spremnik za oštre predmete (**Slika R**).

Nemojte zbrinjavati s kućnim otpadom.

Nemojte razdvajati bočicu i nastavak za bočicu prije zbrinjavanja.

Nemojte ponovno upotrebljavati niti jedan dio kompleta.



Pridržavajte se lokalno primjenjivih zakona i propisa za pravilno zbrinjavanje spremnika s oštrim predmetima.

Čuvanje

CEVENFACTA dolazi u kompletu koji se čuva ispod 30 °C.

Nemojte otvarati sadržaj pakiranja dok ga niste spremni upotrijebiti.

Nemojte zamrzavati ili čuvati štrcaljke koje sadržavaju pripremljenu otopinu lijeka CEVENFACTA.

Izbjegavajte izlaganje pripremljene otopine lijeka CEVENFACTA izravnoj svjetlosti.

Važne informacije

CEVENFACTA je namijenjena samo za injekciju u venu (intravenska primjena). Nemojte ubrizgavati bilo kojim drugim putem kao što je pod kožu (supkutano) ili u mišić (intramuskularno).

U slučaju problema, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.