

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
CEVENFACTA 2 mg (90 KIE) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
CEVENFACTA 5 mg (225 KIE) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1 mg eptakog beta (aktivert) (45 KIE/hetteglass) tilsvarende en konsentrasjon på omtrent 1 mg/ml (45 KIE/ml) når det er tilberedt med 1,1 ml vann til injeksjonsvæske.

CEVENFACTA 2 mg (90 KIE) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 2 mg eptakog beta (aktivert) (90 KIE/hetteglass) tilsvarende en konsentrasjon på omtrent 1 mg/ml (45 KIE/ml) når det er tilberedt med 2,2 ml vann til injeksjonsvæske.

CEVENFACTA 5 mg (225 KIE) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 5 mg eptakog beta (aktivert) (225 KIE/hetteglass) tilsvarende en konsentrasjon på omtrent 1 mg/ml (45 KIE/ml) når det er tilberedt med 5,2 ml vann til injeksjonsvæsker.

Styrken (IE) er bestemt ved hjelp av en koagulasjonsanalyse. 1 KIE er lik 1 000 IE (Internasjonale enheter).

Eptakog beta (aktivert) er en rekombinant koagulasjons-Faktor VIIa (rFVIIa) med en molekylmasse på omtrent 50 000 Daltons tilvirket fra kaninmelk ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvitt til off-white lyofilisert pulver.

Oppløsningsvæske: Klar og fargeløs oppløsning

Oppløsningen har en pH på omtrent 6. Osmolaliteten er omtrent 290 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

CEVENFACTA er indikert hos voksne og ungdom (12 år og eldre) for behandling av blødningsepisoder og for forebygging av blødning hos de som gjennomgår kirurgi eller invasive prosedyrer i følgende grupper:

- pasienter med medfødt hemofili med høyresponderende hemmere mot koagulasjonsfaktorer VIII eller IX (dvs. ≥ 5 Bethesda-enheter (BE))
- pasienter med medfødt hemofili med lav titer hemmere (BE <5), men forventet å ha høy anamnestisk respons på administrasjon av faktor VIII eller faktor IX eller forventet å være refraktorisk mot økt dosering med FVIII eller FIX.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres og være under oppsyn av lege med erfaring i behandling av hemofili og/eller blødningstilstander.

Dosering

Dosen og varigheten av behandlingen avhenger av sted og alvorlighet av blødningen eller type inngrep/prosedyre, behovet for rask hemostase, administreringshyppighet og kjent mottakelighet for midler som inneholder FVIIa ved tidligere blødningsepisoder hos pasienten.

Bruken av laboratorievurdering(er) koagulasjon (protrombintid (PT)/internasjonal normalisert ratio (INR), aktivert delvis tromboplastintid (aPTT), FVII koagulasjonsaktivitet (levringstid) (FVII:C)) vil ikke nødvendigvis samsvare med eller kunne forutsi effektivitet av hemostase for dette legemidlet.

Dose, hyppighet og varighet av behandlingen med CEVENFACTA bør baseres på pasientens kliniske respons og vurdering av hemostase.

Maksimal tolerert dose har ikke blitt fastsatt for dette legemidlet og kumulative daglige doser større enn 1 025 mikrog/kg er ikke undersøkt.

Behandling av blødningsepisoder

Behandling med dette legemidlet bør innsettes straks en blødningsepisode inntreffer.

Anbefalt initiell dose bør tilpasses på grunnlag av kriteriene som er angitt i Tabell 1.

Ved milde til moderate blødningsepisoder bør ikke varigheten av hjemmebehandling overstige 24 timer. Fortsett hjemmebehandling kan vurderes kun etter konsultasjon med behandlingssenter for hemofili.

Hvis tegn eller symptomer på alvorlig blødning oppstår i hjemmet, bør legehjelp umiddelbart oppsøkes av pasientene. I mellomtiden kan en første dose administreres hjemme for å unngå forsinkelse av behandlingen.

I enhver situasjon bør, hvis ikke adekvat hemostaserespons ikke oppnås (f.eks. innen 24 timer etter første administrering av CEVENFACTA ved milde og moderate blødningsepisoder), alternativ behandling vurderes.

Tabell 1: Dosering ved behandling av blødningsepisoder

Type blødning	Anbefalt doseregime	Behandlingens varighet
Mild og moderat Ledd, overfladisk	75 mikrog/kg gjentatt hver 3. time til hemostase er oppnådd. eller initiell dose på 225 mikrog/kg. Dersom hemostase ikke oppnås innen 9 timer, kan ekstra doser på 75	Fortsett behandlingen for å bidra til heling og forebygge tilbakevendende blødninger etter hemostase for å

muskel, bløtvev samt slimhinner.	mikrog/kg administreres hver 3. time etter behov for å oppnå hemostase. Følgende faktorer bør tas i betraktning når den initielle dosen for dette legemidlet skal velges: <ul style="list-style-type: none"> • Alvorlighetsgrad og sted for blødningen og behovet for umiddelbar hemostase • Administreringshyppighet • Kjent mottakelighet hos pasienten for midler som inneholder FVIIa ved blødningsepisoder 	vedlikeholde hemostasepluggen. Sted og alvorlighetsgrad for blødningen bør være bestemmende for varigheten av behandlingen.
Alvorlig Blødning som er livstruende eller truende for lemmer, iliopsoas og dype muskler med neurovaskulær skade, retroperitoneum, intrakranielt eller gastrointestinelt.	225 mikrog/kg initielt, om nødvendig etterfulgt etter 6 timer med 75 mikrog/kg hver 2. time inntil hemostase er oppnådd. Påfølgende dosering: Etter at hemostase er oppnådd bør beslutning om dosering baseres på klinisk vurdering og typen av blødning, tatt i betraktning av de aktuelle advarsler og forholdsregler (se pkt. 4.4).	Behandlingen fortsettes for å bidra til heling og forebygge tilbakevendende blødning. Sted og alvorlighet av blødningen samt bruken av annen prokoagulant behandling bør være bestemmende for behandlingens varighet.

Det var begrenset erfaring med alvorlig blødning i den kliniske studien PerSept 1.

Forebygging av blødning ved kirurgis intervensjon eller invasive prosedyrer.

Dosering med CEVENFACTA ved forebygging av blødning ved kirurgisk intervensjon eller invasive prosedyrer (perioperativ behandling) er angitt i tabell 2.

Tabell 2: Dosering vedr perioperativ behandling av blødning

Type kirurgisk prosedyre	Anbefalt doseregime	Behandlingens varighet
Mindre Inkludert ukomplisert tannekstraksjon, innsetting av perifert sentralt kateter, innplassering av Port-a-Cath osv.	Initiell dose: 75 mikrog/kg umiddelbart før inngrep eller oppstart av invasiv prosedyre; deretter Påfølgende dosering: 75 mikrog/kg gjentatt hver 2. time i de første 48 timene etter den intielle dosen.	De fleste mindre prosedyrer bør behandles i 48 timer for at hemostase skal oppnås. Etter legens skjønn kan dette legemidlet administreres mindre hyppig enn hver 2. time og/eller i mindre enn 48 timer.
Større	Pre-operative og operative doser: 200 mikrog/kg umiddelbart før inngrepet, etterfulgt av 75 mikrog/kg hver 2. time så lenge inngrepet varer. Følgende postoperative doser kan administreres:	Ette legemidlet bør administreres i minst 5 dager etter inngrepet (120 timer) og så lenge som nødvendig for å oppnå

	<ul style="list-style-type: none"> • De første 48 timene: 75 mikrog/kg hver 2. time • Dag 3-4: 75 mikrog/kg hver 2. til 4. time • Dag 5-6: 75 mikrog/kg hver 2. til 6. time • Dag 7-10: 75 mikrog/kg hver 2. til 8. time • Dag 11 og videre: 75 mikrog/kg hver 2. til 12. time <p>Dose og doseringsintervaller kan tilpasses av helsepersonellet på grunnlag av klinisk vurdering og kjent mottakelighet hos pasienten for midler som inneholder FVIIa.</p> <p>Etter inngrepet anbefales også CEVENFACTA (75 mikrog/kg) før fjerning av drenasje eller sting eller fysioterapi.</p>	hemostase og bidra til sårheling.
--	--	-----------------------------------

God oppfølging er viktig for raskt å kunne oppdage mulige postoperative blødningsepisoder som kan kreve justering av doseringsintervallene.

Spesielle populasjoner

Doseringsregimet for eldre pasienter og hos pasienter med nyre- eller leverfunksjon som ikke enda er blitt fastslått (så pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Effekten av CEVENFACTA hos barn <12 år er ikke fastslått. Aktuelt tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1 men det kan ikke dannes noen anbefaling om dosering.

På linje med anbefalinger fra European Medicines Agency, er det ingen relevant bruk av CEVENFACTA til behandling av medfødte hemofili hos den pediatrike populasjonen fra fødselen til mindre enn 6 måneders alder.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Løsningen administreres som en intravenøs bolusinjeksjon i løpet av 2 minutter eller mindre.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Overfølsomhet overfor kanin eller kaninproteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Trombose

Det foreligger begrenset informasjon om sikkerheten av dette legemidlet hos pasienter med en sykehistorie med arteriell eller venøs tromboembolisk sykdom, fordi slike pasienter ble utelukket fra kliniske studier med CEVENFACTA. Det har vært rapportert om slike reaksjoner i kliniske studier og i overvåking etter markedsføring med eptakog alfa og aPCC/PCC (aktivert eller ikke aktivert protrombinkompleks).

Følgende pasienter vil kunne ha økt risiko for tromboemboliske hendelser ved bruk av dette legemidlet.

- Sykehistorie med medfødt eller ervervet hemofili som får samtidig behandling med aPCC/PCC eller andre hemostatisk midler (se pkt. 4.5);
- Sykehistorie med aterosklerose, koronar arteriesykdom, knusningsskader, sepsis eller tromboembolsime.

Pasienter som får dette legemidlet bør monitoreres med henblikk på utvikling av tegn og symptomer på aktivering av koagulasjonssystemet eller trombose. Når det er laboratoriebekreftelse på intravaskulær koagulasjon eller nærvær av klinisk trombose, bør dosen av dette legemidlet reduseres eller behandlingen stanses, avhengig av pasientens tilstand.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner, deriblant anafylakse, vil kunne oppstå med dette legemidlet. Symptomer vil kunne omfatte elveblest, kløe, utslett, pustevansker, hevelse rundt munnen og strupen, tetthet i brystet, hvesing, svimmelhet og besvimelse, samt lavt blodtrykk. Ved overfølsomhetsreaksjoner bør pasienten stanse behandlingen og oppsøke lege umiddelbart,

Pasienter med kjent IgE-basert overfølsomhet mot kasein kan ha høyere risiko for overfølsomhetsreaksjoner. Dersom det skulle oppstå tegn eller symptomer på overfølsomhet, bør behandlingen avsluttes. Påfølgende behandling med dette legemidlet bør baseres på en grundig vurdering av nytte og risiko.

Nøytraliserende antistoffer

Nøytraliserende antistoffer kan forekomme ved bruk av dette legemidlet. Hvis behandlingen med dette legemidlet ikke gir adekvat hemostase, bør det mistenkes en utvikling av nøytraliserende antistoffer som en mulig grunn og, etter en klinisk vurdering, bør det gjennomføres testing. Nøytraliserende antistoffer mot andre Faktor VIIa-inneholdende produkter har vært observert hos pasienter med medfødt Faktor VII-mangel, som er en ikke godkjent indikasjon for eptakog beta (aktivert).

Eldre

Sikkerhet og effekt for dette legemidlet er ennå ikke fastslått hos eldre pasienter. Det foreligger ingen data.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Sikkerhet og effekt for dette legemidlet er ennå ikke fastslått hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det foreligger ingen data.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver injeksjon, og er så godt som 'natriumfritt'.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med dette legemidlet.

Klinisk erfaring med farmakologisk bruk av andre FVIIa-inneholdende produkter tyder på en høyere risiko for tromboemboliske hendelser ved samtidig bruk med aktivert protrombinkomplekskonsentrater (se pkt. 4.4).

På basis av en ikke-klinisk studie med eptakog alfa anbefales det ikke å kombinere med rFVIIa og rFXIII. Det finnes ingen tilgjengelige data om interaksjon mellom rFVIIa og rFXIII.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av eptakog beta (aktivert) hos gravide kvinner.

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av dette legemiddel under graviditet.

Amming

Det er ukjent om eptakog beta (aktivert) blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er ikke gjennomført studier for vurdering av virkningen av eptakog beta (aktivert) på melkeproduksjonen eller nærvær av det i morsmelk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med CEVENFACTA skal avsluttes.

Fertilitet

Dyrestudier tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet hos hannen. Det er ikke tilgjengelig fertilitetsdata for mennesker. Dermed er effekten av eptakog beta (aktivert) på mannlig og kvinnelig fertilitet ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Virkestoffet eptakog beta (aktivert) kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet vil kunne forekomme etter administrasjon av virkestoffet eptakog beta (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt 103 pasienter fikk minst en dose med eptakog beta (aktivert). Den totale sikkerhetspopulasjonen som er brukt i den integrerte analysen (se tabell 3) omfattet 75 unike pasienter, i fire kliniske studier, eksponert for 3 418 injeksjoner i ialt 1 117 behandlingsepisoder. De hyppigst rapporterte bivirkninger var ubehag ved infusjonsstedet (1,3 %), hematom ved infusjonsstedet (1,3 %), post-prosedyre hematom (1,3 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (1,3 %), økte kroppstemperatur (1,3 %), svimmelhet (1,3 %) og hodepine (1,3 %). Tjueåtte (28) andre pasienter fikk en enkel intravenøs bolusdose med eptakog beta (aktivert) i en femte klinisk studie (Studie LFB-FVIA-009-19): et sammendrag av sikkerhetsdata fra studien LFB-FVIA-009-19 presenteres nedenfor.

Pediatrisk populasjon

Av de 75 pasientene i den integrerte sikkerhetsanalysen var 34 ungdom og barn: 13 (17 %) var i alderen <6 år, 15 (20 %) var fra 6 til mindre enn 12 år og 6 (8 %) var < 18 år.

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad for bivirkningene hos barn er forventet å være de samme som hos voksne.

Bivirkningstabell

I dette punktet er følgende kategorier benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppe er bivirkningene presentert etter minkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3 lister opp bivirkningene.

Tabell 3: Bivirkninger fra samlede kliniske studier

Systemorganklasse	Bivirkninger (foretrukket begrep)	Hypighet
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Vanlig
	Hodepine	Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ubehag ved injeksjonsstedet	Vanlig
	Hematom ved injeksjonsstedet	Vanlig
Undersøkelser	Forhøyet kroppstemperatur	Vanlig
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Hematom etter prosedyrer	Vanlig
	Injeksjonsrelaterte reaksjoner	Vanlig

I studien LFB-FVIIa-009-19, ble kun en mild episode av hodepine (i 75 mikrog/kg-gruppen) vurdert som relatert til eptakog beta (aktivert) og gikk over ved studiens avslutning. Det var ingen SAE. Alt i alt endret ikke sukkerhetsdataene fra Studie 009-19 sikkerhetsprofilen til CEVENFACTA som beskrevet ovenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunogenisitet

I de oppsamlede sikkerhetsdataene for de tre avgjørende kliniske studiene PerSeptic, hadde 5 av 60 pasienter en positive screeninganalyse for anti-CEVENFACTA antistoffer ved baseline (før eksponering for dette legemidlet) og ved oppfølgingsbesøk. To pasienter hadde forbigående anti-CEVENFACTA antistoffer med en ekstra bekreftende test for anti-CEVENFACTA antistoff; disse ble bekreftet som ikke-nøytraliserende antistoffer.

Ingen pasient utviklet anti-kaninmelkeprotein antistoffer under behandlingen med dette legemidlet. Likevel, som med alle terapeutiske proteiner, er det er potensiale for immunogenisitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering i kliniske studier.

Doseplanen bør ikke økes med hensikt utover de anbefalte dosene, på grunn av fraværet av informasjon om tilleggsrisiko som kan påføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutiske gruppe: Koagulasjonsfaktorer i blodet, ATC-kode: B02BD08

Virkemekanisme

Under normale forhold vil FVIIa være den faktoren som setter i gang koagulasjonen etter interaksjon med vevs-faktor (F) ved celleoverflaten. Så snart det er dannet et kompleks vil den hovedsakelig aktivere Faktor X til Faktor Xa og også Faktor IX til Faktor IXa. Aktivering av Faktor X til Faktor Xa initierer den vanlige banen for koagulasjonskaskaden hvor protrombin aktiveres til trombin, og deretter konverterer fibrinogen til fibrin for å danne en hemostatisk plugg, og oppnår dermed dannelse av en koagel ved sted for blødningen (hemostase). Denne reaksjonen forsterkes flere ganger i nærvær av faktor VIII og faktor IX.

Hos pasienter med hemofili A eller B, mangler faktor VIII og faktor IX-molekyler eller ikke-funksjonelle og hindrer dermed forsterkning av koagulasjonen. Dette fører til svekkende blødninger som ganger kan være livstruende.

Hos disse pasientene aktiverer FVIIa koaguleringen via den naturlige "TF-avhengige" mekanismen. Likevel er de terapeutiske dosene som kreves for å nå hemostase ved å bruke FVIIa mye mer forhøyet enn den normale FVII(a)-sirkulerende konsentrasjonen. Nærværet av disse supranaturlige dosene av FVIIa induserer to ekstra koagulasjonsbaner.

En andre koagulasjonsbane "TF-uavhengig" fører på lignende måte som den "TF-avhengige" virkemekanismen til dannelse av FXa ved overflaten av aktiverte blodplater, uten behovet for TF skal forankre FVIIa ved celleoverflaten og modifisere strukturen dens. I tillegg vil også bruken av høye FVIIa-doser lindre den naturlige og konstante hemmingen av FVIIa av FVII-zymogenet.

I en tredje bane konkurrerer FVIIa med aktivert protein C (aPC) ved å binde seg til den endoteliale protein C-reseptoren (EPCR). FVIIa modulerer dermed antikoagulasjonen ved å begrense spaltingen av Faktor Va, FXa ko-faktoren, ved hjelp av aPC.

Kombinasjonen av disse tre banene lar FVIIa forbigå behovet for FVIIIa eller FIXa til å gjenopprette hemostasen i deres fravær eller til og med i nærvær av disse hemmerne.

Farmakodynamiske effekter

Laboratorievurdering av koagulasjonen vil ikke nødvendigvis korrelere med eller forutsi effektiviteten til hemostasen for dette legemidlet.

I den kliniske Fase 1b-studien viste dette legemidlet en dose- og konsentrasjonsavhengig farmakodynamisk effekt på koagulasjonssystemet, inkludert en forkortning av aPTT og PT, og en økning av trombindannelsesesten med blodplater (TGT) og maksimal koagelfasthet (Fibrin-basert tromboelastometri).

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av dette legemidlet ble evaluert i tre fase 3 kliniske studier i totalt 60 mannlige pasienter med medfødt hemofili A og B med hemmere. Sikkerheten av dette legemidlet ble evaluert i disse tre kliniske studiene og også i fase 1b-studien (15 pasienter) og en ekstra klinisk studie med Pk-vurdering somprimært endepunkt (28 pasienter), i totalt 103 unike mannlige pasienter med medfødt hemofili A eller B med hemmere.

Effekt av behandling av blødning hos voksne og ungdom:

PerSept 1 var en Fase 3, multisenter, åpen, randomisert, "crossover"-studie med to initielle doseregimer Den generelle målsetningen med denne studien var å vurdere sikkerhet og effekt av to dose-

regimer for legemidlet over alle typer alvorlighet av blødningsepisoder (milde, moderate og alvorlige) samt å vurdere farmakokinetikken. Etter studieprotokollen skulle pasienter ≥ 12 års alder (opp til og inkludert 75 års alder) med medfødt hemofili A eller B med hemmere overfor FVIII eller FIX (positiv hemmingstest BU terskel innstilt på 5) inkluderes.

Pasienter som tilfredsstilte alle inklusjonskriterier ble randomisert til å starte studien med enten 75 mikrog/kg eller 225 mikrog/kg behandlingsregimer for dette legemidlet.

Tjuesju voksne og unge pasienter (≥ 12 år til mindre enn 65 års alder) ble inkludert og evaluert for behandling av 468 blødningsepisoder med en median på 12 blødningsepisoder per pasient.

Resultatene av en analyse av andelen av vellykkede behandlede blødningsepisoder med “god” eller “utmerket” respons (ved bruk av en 4-punkters graderingsskala), uten hensyn til alvorlighetsgrad, ved 12 timer etter initiell administrasjon av dette legemidlet (primært effektendepunkt), med manglende respons betraktet som mislykkede er angitt i Tabell 4.

Tabell 4: Andelen av blødningsepisoder med en “God” eller “Utmerket” respons, uansett alvorlighetsgrad, ved 12 timer etter initiell administrasjon av CEVENFACTA (behandlet populasjon) – Manglende respons betraktet som mislykket - PerSept 1 studien

	Initielt doseregime ved tidspunktet for blødningsepisoden		Totalt (N=27)
	<u>75 mikrog/kg</u> (N=25)	<u>225 mikrog/kg</u> (N=25)	
Antall blødningsepisoder	252	216	468
Antall vellykkede	204 (81,0%)	195 (90,3%)	399 (85,3%)
Antall mislykkede	48 (19,0%)	21 (9,7%)	69 (15,7%)
Andel vellykkede [95 % KI]	0,810 [0,709, 0,910]	0,903 [0,829, 0,977]	0,853 [0,770, 0,935]
p-verdi ¹	<0,001	<0,001	<0,001

Forkortelse KI = konfidensintervall.

Merknader: Tabellen er stratifisert ved aktuelt doseregime ved tidspunktet for blødningsepisoden. Pasienter som gjennomførte Fase A uten sikkerhetsbekymringer begynte behandlingens Fase B med samme CEVENFACTA behandlingsregime som de ble randomisert til i Fase A (enten 75 mikrog/kg eller 225 mikrog/kg). Deretter ble pasienten krysset over til det alternative behandlingsregimet hver 12 uke til avslutningen av studien.

¹ p-verdien fra en ensidig normal tilnærmingstest for $H_0: p \leq 0,55$, hvor p er den faktiske andelen av vellykket behandlede blødningsepisoder ved 12 timer, justert for korrelasjonen mellom blødningsepisoder for en gitt pasient. Testen ble gjennomført på 0,0125 nivået (justert fra 0,025 til 0,0125 for å ta hensyn til multiplisitet av testingen).

PerSept : *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program for evaluering av rekombinant faktor Syv-effekt i prospektive kliniske studier)

I tillegg var majoriteten av blødningsepisodene etter 24 timer rapportert med “god” eller “utmerket” vurdering; responsen var 96,7 % [93,3%, 100 %] og 99,5 % [98,6 %, 100 %] med henholdsvis 75 mikrog/kg og 225 mikrog/kg regimene. Median tid til oppnåelse av “god” eller “utmerket” vurdering av pasienten for en blødningsepisode var 5.98 timer for 75 mikrog/kg doseregimet og 3 timer for 225 mikrog/kg doseregimet.

Med hensyn til forbruk av legemidler, var en median på 1 og 2 injeksjoner nødvendig for å behandle en blødningsepisode med henholdsvis doseregimene 225 og 75 mikrog/kg.

PerSept 2 var en fase 3, global, multisenter, åpen, randomisert, crossover-studie med to initielle doseregimer. De generelle målsetningene for denne studien var å vurdere sikkerhet og effekt for to doseregimer for legemidlet over alle typer alvorlighet av blødningsepisoder (milde, moderate samt alvorlige), og å vurdere dets farmakokinetikk. Studien inkluderte pasienter <12 års alder med medfødt hemofili A eller B med hemmere mot FVIII eller FIX (positiv hemmingstest BU-terskel innstilt på 5). Pasienter som innfridde alle inklusjonskriteriene ble randomisert til å starte studien med enten 75 mikrog/kg eller 225 mikrog/kg av dette legemidlet.

Femogtyve barn (11,3 måneder til <12 års alder) ble inkludert og evaluert for behandling av 549 blødningsepisoder med en median på 17 blødningsepisoder per pasient.

Resultater av en analyse av andelen vellykkede behandlede blødningsepisoder med “god” eller “utmerket” respons (med en fire-punkts graderingsskala), uansett alvorlighet, ved 12 timer etter den initielle administrasjonen av dette legemidlet (primært effektendepunkt), med manglende respons vurdert som mislykket, er angitt i tabell 5.

Tabell 5: Andelen av blødningsepisoder med “God” eller “Utmerket” respons, uansett alvorlighetsgrad, ved 12 timer etter initiell administrasjon av CEVENFACTA (behandlet populasjon) - PerSept 2-studien

	Initielt doseregime ved tidspunktet for blødningsepisoden		Totalt (N=25)
	75 mikrog/kg (N=23)	225 mikrog/kg (N=24)	
Antall blødningsepisoder	239	310	549
Antall vellykkede	158 (66,1%)	190 (61,3%)	348 (63,4%)
Antall mislykkede	81 (33,9%)	120 (38,7%)	201 (36,6%)
Andel vellykkede [95 % KI]	0,661 [0,530, 0,792]	0,613 [0,487, 0,739]	0,634 [0,517, 0,751]
p-verdi ¹	0,048	0,164	0,080

Forkortelse KI = konfidensintervall.

Merknader: Tabellen stratifisert for faktisk behandlingsregime på tidspunktet for blødningsepisoden. Pasienter som gjennomførte Fase A uten bekymringer for sikkerheten begynte behandlingens Fase B med samme behandlingsregime som de ble randomisert til i Fase A (enten 75 mikrog/kg eller 225 mikrog/kg). Deretter ble pasienten krysset over til det alternative behandlingsregimet hver 12 uke til avslutningen av studien.

¹ p-verdi fra en-sidig normaltilnærmingstest for $H_0: p \leq 0,55$, hvor p er den faktiske andelen av vellykket behandlede milde/moderate/alvorlige blødningsepisoder ved 12 timer, justert for korrelasjon blant blødningsepisoder for en gitt pasient. Testen ble gjennomført på 0,0125 nivået (justert fra 0,025 til 0,0125 for å ta hensyn til multiplisitet av testingen).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program for evaluering av rekombinant faktor Syv-effekt i prospektive kliniske studier)

Effektresultatene anses som ikke konklusive for PerSept 2: det primære endepunktet ble ikke tilfredsstilt (dvs. Det Objektive Ytelseskriteriet (OPC) ble ikke overskredet). Se pkt. 4.2.

Effekt ved forebygging av blødning ved kirurgi og invasive prosedyrer:

PerSept 3 var en fase 3, multisenter, åpen, enkelt-arm studie som evaluerte sikkerhet og effekt for dette legemidlet i pasienter fra ≥ 6 måneder til ≤ 75 års alder, som hadde hemofili A eller B med hemmere mot FVIII eller FIX (positiv hemmingstest Bu-terskel innstilt på 5), og som det var planlagt elektiv kirurgi eller annen invasiv prosedyre for. Tolv pasienter ble inkludert i studien (6 i den mindre kirurgigruppen og 6 i den større kirurgigruppen).

For en større kirurgisk/invasiv prosedyre ble behandlingen administrert som en initiell bolusdose på 200 mikrog/kg i en ≤ 2 -minutters intravenøs injeksjon umiddelbart før det kirurgiske inngrepet eller starten på en invasiv prosedyre. For en mindre kirurgisk/invasiv prosedyre ble dette legemidlet administrert som en initiell bolusdose på 75 mikrog/kg i en ≤ 2 -minutters intravenøs injeksjon umiddelbart før det kirurgiske inngrepet eller starten på en invasiv prosedyre. For både mindre og større prosedyrer ble administrering gjentatt ikke mer hyppig enn hver 2. Time med en dose på 75 mikrog/kg under og etter den kirurgiske/invasive prosedyren. Median varighet for eksponeringen var 18 dager (større prosedyrer) og 2,2 dager (mindre prosedyrer).

Det primære endepunktet var prosentvis andel av kirurgiske eller andre invasive prosedyrer med “god” eller “utmerket” respons på behandlingen 48 (± 4) timer etter siste administrering av dette legemidlet, etter utprøverens vurdering. Denne vurderingen var basert på det totale antall vurderingen som ble gjort på pasienten ved hvert tidspunkt, også under hensyn tatt til kirurgens intraoperative hemostasevurdering, antallet (inngrep for) blødningsepisoder, utsiving, blodoverføringer, samt mengden av legemiddel som ble brukt. Den primære analysen ble basert på ikke-manglende vurderinger.

Seks voksne (opp til 56 års alder) og 6 pediatriske pasienter (1 ungdom (14 år gammel) og 5 barn (2 til 9 år)) fikk dette legemidlet ved ialt 12 invasive prosedyrer, hvorav 6 større 6 og mindre. Fire pasienter som tidligere deltok i PerSept 1 (2 pasienter) og PerSept 2 (2 pasienter) ble inkludert i PerSept 3.

Av de 12 kirurgiske prosedyrene som ble gjennomført, ble 9 (81,8 %) prosedyrer rapportert av utprøver som vellykket behandlet (“god” eller “utmerket” respons) ved 48 timer etter siste administrering av dette legemidlet, 2 (18,2 %) var mislykkede behandlinger (“dårlig” respons), og 1 vurdering manglet på grunn av uttrekning fra studien (tilbaketrekning av samtykke) før vurdering ved 48 timer.

De 2 mislykkede behandlingene (“dårlig” respons) var i gruppen for større kirurgiske inngrep. Responsen for en av disse var lagt inn som “dårlig” på grunn av uttrekning fra studien på grunn av en TEAE som førte til dødsfall (post-prosedyre hematom innen 2 dager etter siste dose av dette legemidlet med anti-blødning redningslegemidler i løpet av 52 timer etter siste dose av dette legemidlet): dette var en pasient som erfarte 1 dag etter legemiddel administrasjon hematom etter inngrep, deretter 3 dager etter administrasjon av legemiddel alvorlig gastrointestinal blødning samt alvorlig blodtap anemi, som førte til død samme dag. Den gastrointestinale blødningen og blodtapsanemien ble opprinnelige rapportert å være usannsynlig relatert og ble senere oppdatert til å være sannsynlig relatert til legemidlet av utprøveren. Endelig, etter ny vurdering av den uavhengige Datamonitoreringskomiteen (DMC) og sponsor, ble årsaksvurderingen ansett som “ikke relatert”. Den andre mislykkede behandlingen krevde redningsbehandlingen ved Dag 7 etter inngrepet hvoretter han ble bestemt å være en mislykket behandling.

Den intraoperative hemostatisk effekten ble gradert som “utmerket” eller “god” for alle 12 mindre og større kirurgiske inngrep. Det gjennomsnittlige anslåtte faktiske intraoperative blodtapet var lavere sammenlignet med gjennomsnittlig maksimalt forutsett blodtap (for en pasient uten blødningsforstyrrelse som gjennomgår samme prosedyre) for begge de mindre inngrepene (2,3 ml for faktisk intraoperativt og 4,2 ml for maksimum forutsett) og større inngrep (henholdsvis 270,0 ml og 350,0 ml).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske vurderingen ble gjort i den kliniske studien LFB-FVIIA-009-19 i 28 pasienter med hemofili A, med eller uten hemmere mot FVIII (gjennomsnittlig alder 37,2 (median 15,1 (område 19-70 år)) som fikk en enkeltdose eptakog beta (aktivert) (enten 75 mikrog/kg eller 225 mikrog/kg).

Dette legemidlet viste en farmakokinetiske profil som var sammenlignbar med andre rhFVIIa produkter med økning i plasmanivåene kort tid etter injeksjonen til tilbakegang til baseline omtrent 8-12 timer post-administrasjon.

Data ble analysert med bruk av ikke-kompartimentell analyse (NCA). Resultatene av den farmakokinetiske analysen etter en enkelbolus intravenøs administrasjon av enten 75 mikrog/kg eller 225 mikrog/kg av dette legemidlet til 28 voksne pasienter vises i Tabell 6.

Tabell 6: Farmakokinetiske parametre for CEVENFACTA (geometrisk gjennomsnitt [CV %]) hos voksne

Parameter (Geometrisk gjennomsnitt (CV%))	C _{max} (ng/ml)	Clearance (l/h)	V _d (l)	AUC _{0-inf} (ng*t/ml)	t _{1/2} (t)
75 mikrog/kg (n=14)	938 (37)	5,1 (37)	8,2 (37)	1 008 (47)	2,3 (16)
225 mikrog/kg (n=14)	3 211 (23)	4,5 (20)	7 (22)	3 571 (26)	2,0 (8)

C_{max}= maksimum plasmakonsentrasjon; AUC_{0-inf} = Arealet under kurven fra tidspunkt 0 til uendelig; t_{1/2}= terminal halveringstid; V_d= Distribusjonsvolum

Ikke-kompartimentell analyse viste omtrentlig doseproporsjonalitet mellom 75 mikrog/kg og 225 mikrog/kg av eptakog beta (aktivert), med geometrisk gjennomsnitt AUC_{0-inf} og C_{max} økende henholdsvis 3,5 og 3,4 ganger, for en doseøkning på 3,0 ganger.

Det bør bemerkes at høyere eksponering (AUC og C_{max}) ble observert for økende kroppsvekt (særlig relevant for overvektige pasienter) for hver av de tilgjengelige dosene (75 mikrog/kg and 225 mikrog/kg). Det anerkjennes at data i denne undergruppen for tiden er begrenset, men potensielle doseanbefalinger vil oppdateres så snart tilstrekkelige data blir tilgjengelig.

Det foreligger kun begrensede farmakokinetiske data for eldre: 3 eldre pasienter, fra PK-studie LFB-FVIA-009-19, ble inkludert i de kliniske studiene, 1 i alderen 70 år i armen 75 mikrog/kg enkel intravenøs dose, og 2 (den eldste i alderen 67 år) i armen 225 mikrog/kg enkel intravenøs dose.

Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige for verken pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Det er ikke gjennomført kliniske studier med dette legemidlet for å evaluere massebalanse. Likevel forventes metabolismen å foregå via proteolyse i leveren og utskillelse foregår i urin og avføring (aminosyrer) på grunnlag av tilgjengelig litteratur.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Alle funn i det prekliniske sikkerhetsprogrammet ble relatert til den farmakokinetiske effekten av rFVIIa.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Pulver

Argininhydroklorid
Isoleucin
Trinatriumsitratdihydrat
Glysin
Lysinhydroklorid
Polysorbat 80
Saltsyre (for pH-justering)

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter rekonstitusjon må legemidlet oppbevares i hetteglasset og administreres i løpet av 4 timer. Eventuell ubrukt oppløsning må kastes 4 timer etter rekonstitusjon.

For ytterligere informasjon om anvisninger for rekonstituering, se pkt. 6.6.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser for det rekonstituerte legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for administrering

Hver pakning inneholder:

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

- 1 hetteglass i glass med pulver (1 mg) til injeksjonsvæske, oppløsning
- 1 steril hetteglassadapter for rekonstituering utstyrt med et 5 mikrom filter
- 1 ferdigfylt sprøyte med vann til injeksjonsvæsker (1,1 ml)
- 1 stempelstang og bakoverstopper («back stop»).

CEVENFACTA 2 mg (90 KIE) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

- 1 hetteglass i glass med pulver (2 mg) til injeksjonsvæske, oppløsning
- 1 steril hetteglassadapter for rekonstituering utstyrt med et 5 mikrom filter
- 1 ferdigfylt sprøyte med vann til injeksjonsvæske (2,2 ml)
- 1 stempelstang og bakoverstopper («back stop»).

CEVENFACTA 5 mg (225 KIE) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

- 1 hetteglass i glass med pulver (5 mg) til injeksjonsvæske, oppløsning
- 1 steril hetteglassadapter for rekonstituering utstyrt med et 5 mikrom filter
- 1 ferdigfylt sprøyte med vann til injeksjonsvæske (5,2 ml)
- 1 stempelstang og bakoverstopper («back stop»).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Etter rekonstituering med medfølgende sett, vil oppløsningen være en klar til svakt grumsete fargeløs væske uten fremmede partikler.

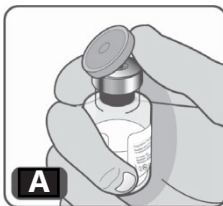
Det rekonstituerte legemidlet bør inspiseres visuelt med henblikk på partikler før administrering.

Oppløsninger som er uklare eller har nedfall skal ikke brukes.

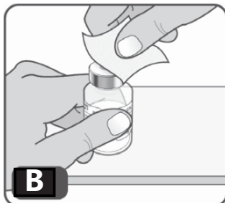
Instruksjoner for rekonstituering

Det skal alltid benyttes aseptisk teknikk og en flat arbeidsflate under rekonstitueringsprosedyren.

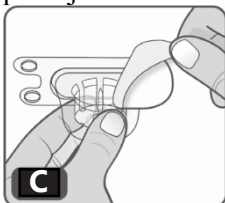
1. CEVENFACTA hetteglass med pulver og den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsmiddel skal være ved romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C) ved rekonstitueringen.
2. Fjern plasthetten fra hetteglasset (**Fig A**). Hvis hetten er falt av eller mangler skal hetteglasset ikke brukes.



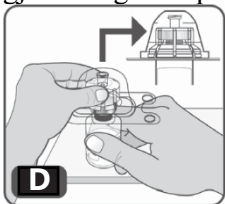
3. Tørk av gummiproppen til hetteglasset med spritserviett. La alkoholen få tørke. Etter rengjøring med servietten **skal ikke gummiproppen berøres med fingrene og la den heller ikke komme i kontakt med andre gjenstander før du har festet hetteglassadapteren, da dette kan bidra til at bakterier overføres (Fig B).**



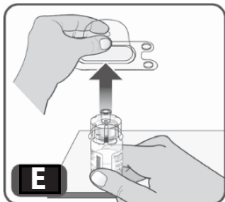
4. Åpne pakningen med hetteglassadapteren ved å skrelle av beskyttelsespapirer, uten at innsiden berøres. Hetteglassadapteren skal ikke fjernes fra pakningen. Spissen på adapteren skal være på linje med midten av den grå gummiproppen (Fig C).



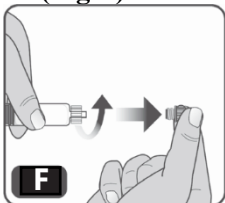
5. Snu pakningen rundt. Trykk fast nedover for å sette spissen på hetteglassadapteren helt inn gjennom gummiproppen på hetteglasset (Fig D).



6. Klem plastikkdekslet og løft det opp for å fjerne det fra hetteglassadapteren. **Ikke berør den frigjorte spissen på hetteglassadapteren (Fig E).**



7. Fjern sprøytehetten fra den ferdigfylte sprøyten ved å holde sprøytekroppen med en hånd og å bruke den andre hånden til å skru av sprøytehetten (skru mot venstre). **Sprøytespissen må ikke berøres. Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis sprøytehetten mangler eller er falt av (Fig F).**



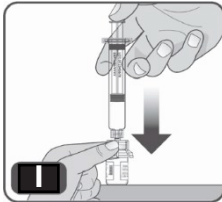
8. Mens kantene på hetteglassadapteren holdes, skrus den ferdigfylte sprøyten (skru mot høyre) noen få ganger til den begynner å bli stram. **Være forsiktig så det ikke strammes for mye, du vil trenge å fjerne sprøyten senere (Fig G).**



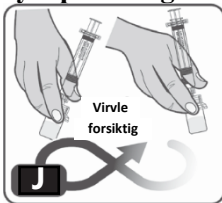
9. Hold stempelstangen i den brede toppenden med den ene hånden og sprøytetekroppen med den andre hånden. Sett stempelstangen inn i sprøyten, og skru deretter noen få ganger (skru mot høyre) slik at stempelstangen er festet til den grå gummipropen i sprøyten (**Fig H**).



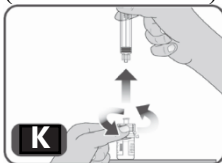
10. Skyv stempelstangen svært langsomt nedover mot bunnen av sprøyten, for å overføre all væsken fra sprøyten inn i hetteglasset. **Ikke skyv for hurtig da dette kan føre til at det kommer overflødig skum og luft i hetteglasset (Fig I).**



11. Hvirvle hetteglasset forsiktig eller rull det mellom hendene til alt pulveret er oppløst. **Ikke ryst på hetteglasset da dette gjør at det dannes skum og luft (Fig J).**



12. Uten at noe legemiddel trekkes tilbake inn i sprøyten, skru av sprøyten fra hetteglassadapteren (skru mot venstre) til den er løsnet helt. Ikke fjern hetteglassadapteren fra hetteglasset (**Fig K**).



13. Trekk ut væsken med legemiddel fra hetteglasset/ene, ved bruk av en sprøyte som leveres av apoteket, og som er stor nok til å inneholde den forskrevne dosen.

Hvis dosen din krever mer enn ett hetteglass, kan de overstående trinnene gjentas med ekstra sett til du har nådd den påkrevde dosen.

Anvisninger for administrering

Legemidlet må administreres i løpet av 4 timer etter rekonstituering

Legemidlet kan administreres i løpet av 2 minutter eller mindre som en intravenøs infusjon.

Anvisninger for destruksjon

Eventuelt ubrukt legemiddel eller avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR <DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN> <MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG>**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske (1 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE) pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

eptakog beta (aktivert)

2. DEKLARASJON AV VIKRKESSTOFF(ER)

eptakog beta (aktivert) 1 mg/hetteglass (45 KIE/hetteglass), 1 mg/ml etter rekonstitusjon

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: arginihydroklorid, isoleucin, trinitriumsitratdihydrat, glysin, lysinhydroklorid, polysorbat 80, saltsyre

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hver pakning inneholder:

1 hetteglass med pulver

1 sprøyte med steril oppløsningsvæske

1 stempelstang

1 hetteglassadapter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til engangs bruk.

Administreres innen 4 timer etter rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1664/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CEVENFACTA 1 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Pulver hetteglass (1 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE) pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
eptakog beta (aktivert)
i.v.

2. ADMINISTRASJONSVEI

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ENHET

1 mg

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Ferdigfylt sprøyte med oppløsningsmiddel (1,1 ml)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsmiddel for CEVENFACTA 1 mg
Vann til injeksjonsvæsker
i.v.

2. ADMINISTRASJONSVEI

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ENHET

1,1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske (2 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

CEVENFACTA 2 mg (90 KIE) pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

eptakog beta (aktivert)

2. DEKLARASJON AV VIKRKESSTOFF(ER)

eptakog beta (aktivert) 2 mg/hetteglass (90 KIE/hetteglass), 1 mg/ml etter rekonstitusjon

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: Arginihydroklorid, Isoleucin, Trinatriumsitratdihydrat, Glycin, Lysinhydroklorid, Polysorbat 80, Saltsyre

Oppløsningsmiddel: Vann til injeksjonsvæske

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hver pakning inneholder:

1 hetteglass med pulver,

1 sprøyte med sterilt oppløsningsmiddel,

1 stempelstang.

1 hetteglassadapter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til enkeltadministrering.

Administreres innen 4 timer etter rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1664/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CEVENFACTA 2 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Pulver hetteglass (2 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

CEVENFACTA 2 mg (90 KIE) pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
eptakog beta (aktivert)
i.v.

2. ADMINISTRASJONSVEI

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ENHET

2 mg

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Ferdigfylt sprøyte med oppløsningsmiddel (2,2 ml)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsmiddel for CEVENFACTA 2 mg
Vann til injeksjonsvæske
i.v.

2. ADMINISTRASJONSVEI

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ENHET

2,2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske (5 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

CEVENFACTA 5 mg (225 KIE) pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

eptakog beta (aktivert)

2. DEKLARASJON AV VIRKESSTOFF(ER)

eptakog beta (aktivert) 5 mg/hetteglass (225 KIE/hetteglass), 1 mg/ml etter rekonstitusjon

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: Arginihydroklorid, Isoleucin, Trinatriumsitratdihydrat, Glycin, Lysinhydroklorid, Polysorbat 80, Saltsyre

Oppløsningsmiddel: Vann til injeksjonsvæske

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

Hver pakning inneholder:

1 hetteglass med pulver,

1 sprøyte med sterilt oppløsningsmiddel,

1 stempelstang.

1 hetteglassadapter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til enkeltadministrering.

Administreres innen 4 timer etter rekonstituering.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1664/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

CEVENFACTA 5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Pulver hetteglass (5 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

CEVENFACTA 5 mg (225 KIE) pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.
eptakog beta (aktivert)
i.v.

2. ADMINISTRASJONSVEI

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ENHET

5 mg

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Ferdigfylt sprøyte med oppløsningsmiddel (5,5 ml)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsmiddel for CEVENFACTA 5 mg
Vann til injeksjonsvæske
i.v.

2. ADMINISTRASJONSVEI

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ENHET

5,2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
CEVENFACTA 2 mg (90 KIE) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
CEVENFACTA 5 mg (225 KIE) pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.
eptakog beta (aktivert)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva CEVENFACTA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker CEVENFACTA
3. Hvordan du bruker CEVENFACTA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer CEVENFACTA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. CEVENFACTA Bruksanvisning.

1. Hva CEVENFACTA er og hva det brukes mot

CEVENFACTA inneholder virkestoffet eptakog beta (aktivert), en rekombinant human koagulasjonsfaktor VIIa (rhFVIIa).

CEVENFACTA brukes hos voksne og ungdom (12 år eller eldre) som er født med hemofili A eller B og som har utviklet hemmere (antistoffer). Det brukes for

- behandling av blødningsepisoder
- behandling av blødning under kirurgiske inngrep

Hvordan CEVENFACTA virker

Dette legemidlet virker ved å danne en blodpropp på stedet hvor det blør, når kroppens egne koagulasjonsfaktorer ikke fungerer.

2. Hva du må vite før du bruker CEVENFACTA

Ikke bruk CEVENFACTA

- dersom du er allergisk overfor eptakog beta (aktivert) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk mot kaniner eller kaninproteiner.

Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med CEVENFACTA, fortell legen:

- Om du har en sykehistorie med aterosklerose (når arteriene dine er innsnevret på grunn av sykdom), kransarteriesykdom (hjertesykdom på grunn av innsnevring av blodårene som forsyner

- hjertet med blod), cerebrovaskulær sykdom (sykdom i blodårene som forsyner hjernen med blod), knusningsskader, sepsis (alvorlig blodforgiftning) eller blodpropper;
- Om du har hjertesykdom, hjertesvikt, abnormal hjerterytme;
 - Om du tidligere har hatt lungeemboli eller hjertekirurgi;
 - Om du har eller hatt noen annen medisinsk tilstand.

Pasienter med kjent allergi overfor kasein kan ha høyere risiko for overfølsomhetsreaksjoner. Dersom det skulle oppstå tegn eller symptomer på overfølsomhet, bør behandlingen avsluttes og du bør oppsøke legehjelp umiddelbart. Symptomer vil kunne omfatte elveblest (hevelser under huden som klør), kløe, utslett, pustevanskeligheter, hevelse rundt munnen og strupen, tetthet over brystet, hvesende pust, svimmelhet og besvimelse, samt lavt blodtrykk.

Selv om følgende tilstander ikke har vært observert, vil de kunne oppstå med CEVENFACTA:

- Blodpropper i arteriene i hjertet (som vil kunne føre til et hjerteinfarkt eller angina), i hjernen (som vil kunne føre til slag) eller i lungene eller de dype venene. Symptomer kan omfatte hevelse og smerter i armer, ben eller mage, brystmerter, kortpustethet, manglende følelse eller bevegelseskraft, samt endret bevissthet eller tale.
- Hypersensitivitet eller anafylaktiske reaksjoner. Symptomer kan omfatte elveblest (hevelser under huden som klør), kløe, utslett, pustevanskeligheter, hevelse rundt munnen og strupen, tetthet over brystet, hvesing, svimmelhet eller besvimelse, samt lavt blodtrykk.
- Hemmere (antistoffer) som kan forårsake blødningsproblemer.

Hvis noen av disse tilstandene gjelder deg, skal du snakke med legen din før du bruker CEVENFACTA.

Det er viktig å holde oversikt over batchnummeret til din CEVENFACTA. Derfor bør du hver gang du får en ny pakning CEVENFACTA, notere datoen og batchnummeret (står på pakningen etter Lot) og oppbevare denne informasjonen på et trygt sted.

Ungdom

De oppførte advarslene og forholdsreglene gjelder både voksne og ungdom (12 år og eldre).

Andre legemidler og CEVENFACTA

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du bør snakke med legen din før du bruker CEVENFACTA dersom

- du tar eller nylig har tatt en annen aktivert Faktor VII, aktiverte eller ikke-aktiverte protrombin komplekskonsentrater,
 - du tar eller nylig har tatt Faktor XIII,
- siden kombinasjonen av disse legemidlene og CEVENFACTA kan øke risikoen for tromboemboliske hendelser (dannelse av blodpropper i venene).

Du bør snakke med legen din før du bruker CEVENFACTA sammen med disse legemidlene.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Det vil kunne oppstå svimmelhet etter administrering av CEVENFACTA. Du må unngå å kjøre eller bruke maskiner når du har slike symptomer.

CEVENFACTA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver injeksjon, og er så godt som 'natriumfritt'.

3. Hvordan du bruker CEVENFACTA

Behandling med dette legemidlet bør innsettes og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av hemofili og /eller blødningsforstyrrelser. CEVENFACTA leveres som pulver som må tilberedes (rekonstitueres) med oppløsningsvæske og injiseres i en vene (intravenøs injeksjon). Se bruksanvisningen og veiledningen på slutten av dette vedlegget (avsnitt 7).

Når du skal behandle deg selv

Injeksjon av legemidler krever spesiell opplæring. Ikke forsøk å injisere på deg selv hvis du ikke har lært hvordan av helsepersonell eller behandlingssenteret for hemofili. Mange mennesker med hemmere lærer å selv-injisere eller å injisere ved hjelp av et familiemedlem: Så snart du har fått opplæring, vil du trenge ytterligere injeksjonsutstyr sammen med CEVENFACTA-settet slik at du kan behandle blødningen din på en vellykket måte hjemme. Pass på å samle alt nødvendig injeksjonsutstyr før du tilbereder legemidlet til injeksjon. Dette ekstra injeksjonsutstyret leveres av helsepersonellet (f.eks. farmasøyten eller behandlingssenteret for hemofili).

CEVENFACTA kan injiseres på et behandlingssenter for hemofili, på kontoret til helsetjenesten din eller hjemme. Behandling ved første tegn på en blødning er viktig for håndtering av blødningene.

Start behandlingen av blødningen så tidlig som mulig, helst i løpet av 2 timer.

- Ved mild eller moderat blødning (f.eks., ledd, overfladisk muskel, bløtvev og slimhinner), bør du behandle deg selv så raskt som mulig, helst hjemme.
- Ved alvorlig blødning (f.eks., blødning som er livstruende eller truende for en arm eller et ben. Intrakraniell [inne i skallen] eller gastrointestinal blødning [i magen]) bør du kontakte legen din.

Vanligvis behandles alvorlig blødning på sykehuset og den første CEVENFACTA-dosen kan gis på veien dit.

Du skal ikke behandle deg selv over lengre tid enn 24 timer uten å rådføre deg med legen.

- Hver gang du bruker dette legemidlet skal du si fra til helsepersonellet så snart som mulig.
- Hvis blødningen ikke er under kontroll i løpet av 24 timer, skal du ta kontakt med helsetjenesten eller legevakten umiddelbart. Du vil vanligvis ha behov for sykehusinnleggelse.

For anvisninger om rekonstituering av legemidlet før administrering, følg **Bruksanvisningen** på slutten av dette pakningsvedlegget (avsnitt 7).

Injisér oppløsningen i en vene i løpet av 2 minutter eller mindre.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Snakk med lege hvis du er usikker.

Dose

Helsepersonellet vil fortelle deg hvor mye CEVENFACTA du skal bruke, og når dette legemidlet skal brukes, på grunnlag av din vekt, tilstand og typen av blødning.

Behandling av blødningsepisoder

Behandling med dette legemidlet bør startes opp så snart det oppstår en blødningshendelse.

Mild og moderate blødning:

Ved milde til moderate blødningsepisoder bør ikke hjemmebehandling vare mer enn 24 timer. Fortsett hjemmebehandling etter 24 timer kan bare vurderes etter konsultasjon med behandlingssenteret for hemofili.

Alvorlig blødning:

Du bør umiddelbart oppsøke lege hvis det oppstår tegn eller symptomer på alvorlig blødning hjemme. En første dose kan administreres på veien til behandlingssenteret for hemofili eller legekantoret for å unngå forsinkelse av behandlingen.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege har fortalt deg. Snakk med lege hvis du er usikker.

Administrasjonsmåte

For anvisninger om rekonstituering av legemidlet før administrering og anvisning om administrering skal du følge **Bruksanvisningen** på slutten av dette pakningsvedlegget (avsnitt 7).

Dersom du tar for mye av CEVENFACTA

Hvis du bruker for mye CEVENFACTA, oppsøk legehjelp umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta CEVENFACTA

Snakk med legen hvis du har glemt å ta CEVENFACTA.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige bivirkninger

(Kan påvirke opp til 1 av 10 mennesker)

- Svimmelhet
- Hodepine
- Ubehag ved injeksjonsstedet
- Blåmerke (hematom) ved injeksjonsstedet
- Økt kroppstemperatur
- Hematom etter prosedyre
- Injeksjonsrelaterte reaksjoner

Melding om bivirkninger

Kontakt <lege> <eller> <,> <apotek> <eller sykepleier> dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer CEVENFACTA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For å rekonstituere CEVENFACTA skal det kun brukes materiale som leveres i settet.

Etter rekonstitusjon må legemidlet lagres i hetteglasset og gisi løpet av 4 timer. Eventuell ubrukt oppløsning må kastes i løpet av 4 timer etter rekonstituering. Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at væsken ha partikler eller er grumset etter utblanding.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av CEVENFACTA

- Virkestoffet er rekombinant koagulasjonsfaktor VIIa (eptakog beta (aktivert))
- Andre innholdsstoffer er:
 - Pulver: arginin hydroklorid, isoleusin, trinatriumsitratdihydrat, glysin, lysinhydroklorid, polysorbat 80, saltsyre (for pH-justering).
 - Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæske.

Se avsnitt 2 "CEVENFACTA inneholder natrium".

Pulveret til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder: 1 mg/hetteglass (tilsvarende 45 KIE/hetteglass), 2 mg/hetteglass (tilsvarende 90 KIE/hetteglass), 5 mg/hetteglass (tilsvarende 225 KIE/hetteglass).

Etter rekonstituering er konsentrasjonen av løsningen omtrent 1 mg/ml (45 KIE/ml) eptakog beta (aktivert). 1KIE er lik 1 000 IE (Internasjonale Enheter).

Hvordan CEVENFACTA ser ut og innholdet i pakningen.

Hetteglasset med pulver inneholder hvitt til off-white lyofilisert pulver og den ferdigfylte sprøyten med væske inneholder en klar og fargeløs væske. Den rekonstituerte løsningen skal være klar til lett opak.

Hver pakning med CEVENFACTA inneholder:

- 1 hetteglass i glass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning,
- 1 steril hetteglassadapter til rekonstituering utstyrt med et 5 mikrom filter,
- 1 ferdigfylt sprøyte med vann til injeksjonsvæsker,
- 1 stempelstang og bakoverstopper («back stop»).

Pakningsstørrelser: 1 mg (45 KIE), 2 mg (90 KIE), samt 5 mg (225 KIE).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

BRUKSANVISNING:

LES DENNE BRUKSANVISNINGEN NØYE FØR DU BEGYNNER Å BRUKE CEVENFACTA

CEVENFACTA leveres som pulver. Før injeksjon må det gjøres i stand (rekonstitueres) med oppløsningsvæsken som leveres i sprøyten. Oppløsningsvæsken er vann til injeksjonsvæsker. Det rekonstituerte CEVENFACTA må injiseres i en vene (kun intravenøs bruk).

Dette settet inneholder utstyret som trengs til å rekonstituere dette legemidlet. Ekstra utstyr trengs til å injisere legemidlet etter rekonstitusjon. Dette utstyret vil leveres av helsepersonellet (f.eks. farmasøyt eller senter for hemofilbehandling).

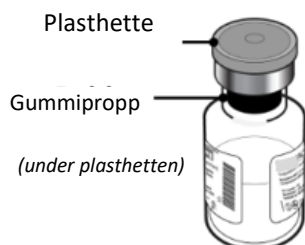
Legen din eller sykepleieren vil vise deg og/eller din omsorgsperson hvordan du gjør i stand og injiseres CEVENFACTA. Ikke bruk dette settet uten riktig opplæring av helsepersonellet eller senteret for hemofilbehandling.

Bruk en ren og bakteriefri (aseptisk) teknikk når legemidlet skal tilberedes og injiseres..

Settet med CEVENFACTA inneholder:

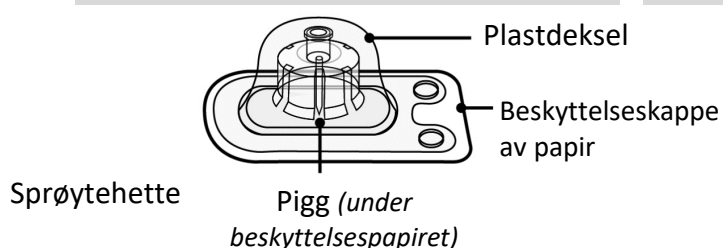
- 1 hetteglass i glass med pulver til oppløsning til injeksjon
- 1 steril hetteglassadapter til rekonstituering utstyrt med et 5 mikrom filter
- 1 ferdigfylt sprøyte med vann til injeksjonsvæske
- 1 stempelstang og bakoverstopper («back stop»)

Legemiddelhetteglass med pulver

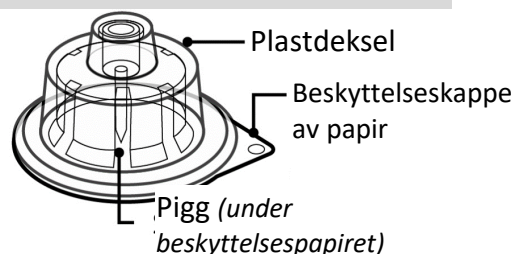


Hetteglassadaptere* og Emballasje

1mg og 2mg Hetteglassadapter



5mg Hetteglassadapter

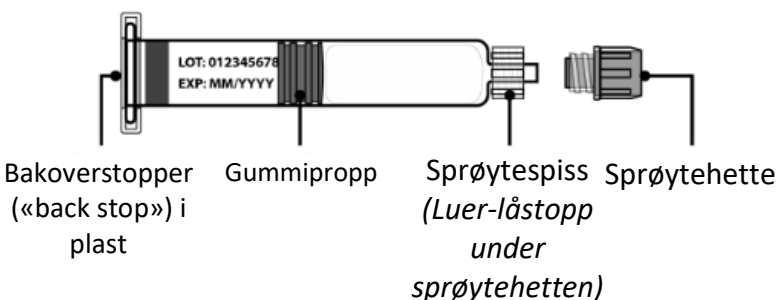


***MERKNAD: Settet med CEVENFACTA inneholder bare ett hetteglassadapter.**

Stempelstang til sprøyten

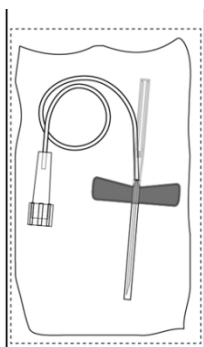


Ferdigfylt sprøyte med løsemiddel



Du trenger også sterilt injeksjonssett (slanger og “sommerfugl”-nål), en steril plastsprøyte, sterile sriteservietter og en beholder for skarpe gjenstander i samsvar med lokale forskrifter og standarder. **Dette utstyret omfattes ikke av pakningen med CEVENFACTA.** Dette ekstra utstyret vil leveres av helsepersonellet (f.eks. farmasøyt eller senteret for hemofilbehandling).

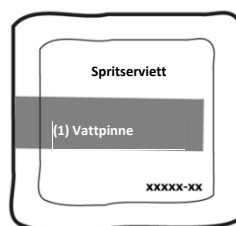
Infusjonssett



Plastsprøyte



Spritserviett



Beholder til skarpe gjenstander



1) Samle sammen utstyr og forbered hetteglasset

- Ta ut det antallet av CEVENFACTA-sett du trenger for å oppfylle den foreskrevne dose, et sterilt injeksjonssett (medfølger ikke) og en alkoholserviett (medfølger ikke).

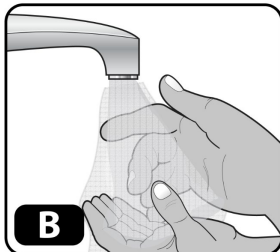
Ikke bruk settet hvis den tuklingsikre forseglingen er brutt eller du mistenker at settet er kontaminert. Bruk et nytt sett i stedet.

- Sjekk utløpsdatoen på siden av settet (**Fig. A**).

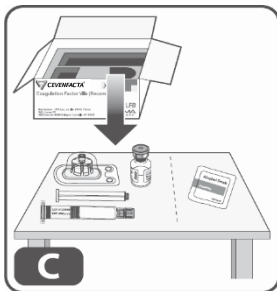
Skal ikke brukes etter utløpsdatoen.



- Sjekk navnet, styrken og fargen på pakningen for å sikre at den inneholder det riktige legemidlet (1 mg pakning er gul, 2 mg pakninger grønn og 5 mg pakning er fiolett).
- Rengjør en jevn overflate før du begynner stegene for å rekonstituere CEVENFACTA.
- Vask hendene med såpe og vann og tørk dem med et rent håndkle eller la dem lufttørke (**Fig. B**).



- Ta ut innholdet av et sett og en spritserviett. Plassér gjenstandene på den jevne overflaten (**Fig. C**).



- Inspiser alt innholdet i settet. Pass på at alle hetteglassene har en sprøyte med farge som passer.

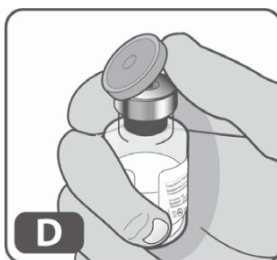
Innholdet må ikke brukes hvis de har falt på gulvet eller hvis de er beskadiget. Bruk et nytt sett i stedet.

- Hvis den ikke allerede er ved romtemperatur må hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten få nå romtemperatur. Dette kan du gjøre ved å holde dem i hendene til de kjennes så varme som hendene dine.

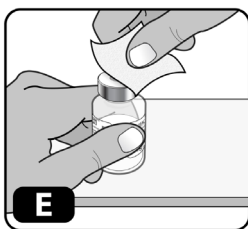
Hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten må ikke varmes opp på noen annen måte.

- Fjern plastetten fra hetteglasset (**Fig. D**).

Hvis plastetten er løs eller mangler, skal ikke hetteglasset brukes.



- Tørk av gummiproppen med en spritserviett (**Fig. E**) og la den lufttørke i noen sekunder for å sikre at den er mest mulig fri for bakterier.

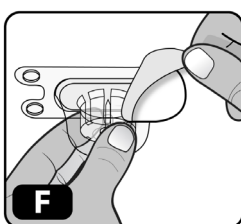


- Etter rengjøring med servietten, **må ikke gummiproppen berøres med fingrene og ikke la den berøre andre gjenstander** ufør du fester hetteglassadapteren, da dette kan overføre bakterier.

2) Fest hetteglassadapteren

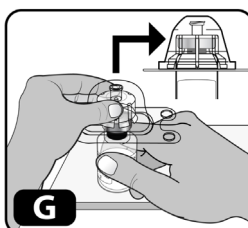
- Skrell av det beskyttende papirdekselet fra pakningen med hetteglassadapteren (**Fig. F**).

Hvis det beskyttende papirdekselet ikke er helt forseglet eller det er brutt, skal ikke hetteglassadapteren brukes.

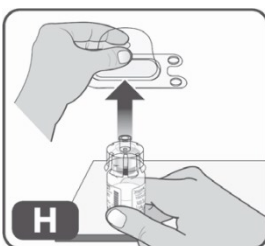


Ikke ta hetteglassadapteren ut av beskyttende hetten med fingrene. Hvis du berører piggen på hetteglassadapteren vil du kunne overføre bakterier fra fingrene til spissen.

- Hold hetteglasset på den rene jevne flaten med en hånd og bruk den andre hånden til å holde plastdekselet (med hetteglassadapteren inni) rett over hetteglasset og pass på at piggen på adapteren er på linje med midten på den grå gummiproppen.
- Trykk plasthetten fast nedover slik at piggen på hetteglassadapteren bryter gjennom gummiproppen (du hører kanskje at den “smekker” på plass) (**Fig. G**).



- Klem plastdekselet lett og løft det opp for å fjerne det fra hetteglassadapteren (**Fig. H**).



Ikke berør toppen av hetteglassadapteren etter at du har fjernet plastdekselet slik at du unngår å overføre bakterier fra fingrene.

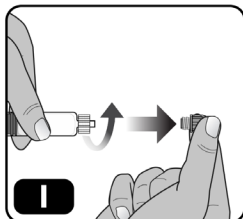
MERK: Hetteglassadapteren på 5 mg vil kanskje ikke sitte flatt mot hetteglasset, men det fungerer som det skal. Som nevnt tidligere, vil CEVENFACTA-settet bare inneholde en hetteglassadapter: det ene som passer til det inkluderte hetteglasset i settet.

3) Fest den ferdigfylte sprøyten og installér stempelstangen

- Fjerne sprøytehetten fra den ferdigfylte sprøyten ved å holde sprøytehuset og bruke den andre hånden til å skru av sprøytehetten (skru mot venstre) (**Fig. I**).

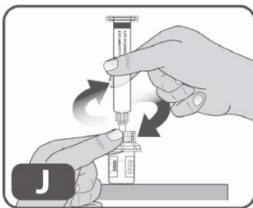
Ikke berør sprøytespissen under sprøytehetten for å unngå å overføre bakterier fra fingrene.

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis sprøytehetten er løs eller mangler.



- Hold kantene på hetteglassadapteren og skru på den ferdigfylte sprøyten (skru mot høyre) noen få omdreiningar til den begynner å strammes (**Fig. J**).

Vær forsiktig så du ikke strammer for hardt, siden du skal fjerne sprøyten senere.



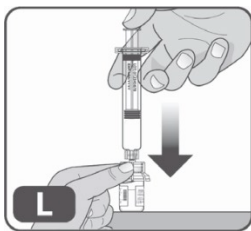
- For å feste stempelstangen på sprøyten, hold den brede toppenden av stempelstangen med den ene hånden og sprøytekroppen med den andre hånden.
- Sett stempelstangen inn i sprøyten, skru deretter noen få ganger (skru mot høyre) slik at stempelstangen er festet til den grå gummiproppen i sprøyten (**Fig. K**).



4) Bland legemidlet i hetteglasset

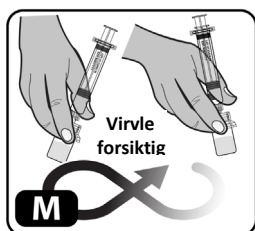
- Skyv stempelstangen veldig langsomt ned til bunnen av sprøyten, for å overføre all væsken fra sprøyten til hetteglasset (**Fig. L**).

Ikke skyv for raskt da dette kan gi overflødig skum og luft i hetteglasset.



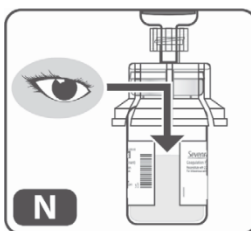
- Virvle hetteglasset forsiktig eller rull det mellom hendene til alt pulver er oppløst (**Fig. M**).

Ikke ryst på hetteglasset da det gjør at det dannes skum og luft.



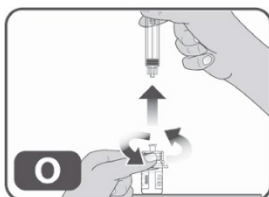
- Sjekk den utblandete oppløsningen (**Fig. N**). Den skal være klar til lett opak. Alt pulveret skal være oppløst uten at det flyter partikler i væsken.

Ikke bruk legemidlet hvis væsken har partikler eller er grumsete etter utblanding. Begynn på nytt med et nytt sett.



5) Ta den tomme sprøyten ut av hetteglassadapteren

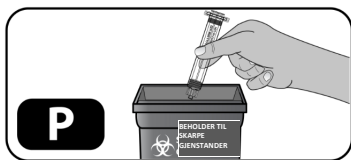
- Uten å trekke ut noe legemiddel tilbake i sprøyten, skal sprøyten skrus av hetteglassadapteren (skru mot venstre) til den er helt løsnet (**Fig. O**).



- Kast den tomme sprøyten i en godkjent beholder for skarpe gjenstander (**Fig. P**).

Hetteglassadapteren skal ikke fjernes.

Luerlåstoppen på hetteglassadapteren skal ikke berøres. Hvis du berører denne toppen, vil du kunne overføre bakterier fra fingrene dine.



6) Bland ut ytterligere hetteglass og injiser dosen

- Hvis dosen din krever mer enn ett hetteglass, kan de overstående trinnene gjentas med ekstra sett til du har nådd den påkrevde dosen.
- Trekk opp væsken med legemiddel fra hetteglasset/ene, ved å bruke en steril sprøyte fra apoteket, stor nok til at hele den foreskrevne dose rommes.
- CEVENFACTA må administreres i løpet av 4 timer etter at det er rekonstituert (**Fig. Q**).

Skal ikke brukes hvis det har gått mer enn 4 timer etter rekonstituering.



- CEVENFACTA kan gis som en injeksjon i venen i løpet av 2 minutter eller mindre, i henhold til anvisningene fra helsepersonellet.

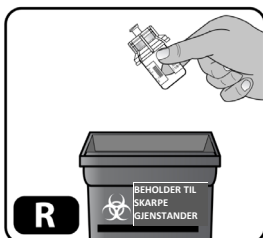
7) Kast det tomme hetteglasset med legemiddel

- Etter rekonstituering og injisering, skal hetteglasset sammen med hetteglassadapteren festet kastes på en trygg måte, injeksjonssprøyten og andre avfallstoffer skal kastes i en godkjent beholder for skarpe gjenstander (**Fig. R**).

Skal ikke kastes sammen med husholdningsavfall.

Hetteglasset og hetteglassadapteren skal ikke tas fra hverandre før det kastes.

Ingen av komponentene i settet skal gjenbrukes.



Følg aktuelle lokale og nasjonale retningslinjer for korrekt håndtering av beholderen for skarpe gjenstander.

Oppbevaring

CEVENFACTA leveres i et sett som skal oppbevares under 30 °C.

Innholdet i settet må ikke åpnes før du er klar til å bruke det.

Rekonstituert CEVENFACTA-oppløsning skal ikke fryses eller oppbevares i sprøyter.

Unngå eksponering av den rekonstituerte CEVENFACTA-oppløsningen til direkte lys.

Viktig informasjon

CEVENFACTA er kun til injeksjon i en vene (intravenøs administrering). Skal ikke injiseres på noen annen måte, som for eksempel under huden (subkutant) eller i en muskel (intramuskulært).

Ta kontakt med legen, sykepleier eller apoteket hvis du opplever problemer.