

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CEVENFACTA 1 mg (45 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
CEVENFACTA 2 mg (90 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
CEVENFACTA 5 mg (225 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

CEVENFACTA 1 mg (45 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 1 mg eptakog beta (aktiverad) (45 kIE/injektionsflaska) motsvarande en koncentration på cirka 1 mg/ml (45 kIE/mL) efter beredning i 1,1 ml vatten för injektionsvätskor.

CEVENFACTA 2 mg (90 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 2 mg eptakog beta (aktiverad) (90 kIE/injektionsflaska) motsvarande en koncentration på cirka 1 mg/ml (45 kIE/mL) efter beredning i 2,2 ml vatten för injektionsvätskor.

CEVENFACTA 5 mg (225 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller nominellt 5 mg eptakog beta (aktiverad) (225 kIE/injektionsflaska) motsvarande en koncentration på cirka 1 mg/ml (45 kIE/mL) efter beredning i 5,2 ml vatten för injektionsvätskor.

Styrkan (IE) fastställs med hjälp av en koaguleringsanalys, där 1 kIE är lika med 1 000 IE (Internationella Enheter).

Eptakog beta (aktiverad) är en rekombinant koagulationsfaktor VIIa (rFVIIa) med en molekylmassa på cirka 50 000 Dalton som framställs från kaninmjölk med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt frystorkat pulver.

Vätska: klar och färglös lösning.

Lösningen har ett pH på cirka 6. Osmolaliteten är cirka 290 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CEVENFACTA är indicerat för vuxna och ungdomar (från 12 års ålder) för behandling av blödningsepisoder och förebyggande av blödning vid kirurgiska eller invasiva åtgärder hos följande patientgrupper:

- hos patienter med medfödd hemofili och höga nivåer inhiberande antikroppar mot koagulationsfaktorerna VIII eller IX (≥ 5 Bethesda-enheter (BE));
- hos patienter med medfödd hemofili och låga nivåer inhiberande antikroppar ($BE < 5$), men som förväntas ha ett högt anamnestiskt svar på administrering av faktor VIII eller faktor IX eller som förväntas vara refraktära mot högre doser av FVIII eller FIX.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och/eller blödningssjukdomar.

Dosering

Doseringen och behandlingstiden beror på blödningsstället, hur svår blödningen är eller typ av kirurgi/åtgärd, behovet av snabb hemostas, administreringsfrekvensen och känt patientsvar på FVIIa-innehållande bypass-preparat under tidigare blödningshändelser.

Resultaten från de laboratoriebaserade bedömningarna av koagulering (protrombintid (PT)/internationellt normaliserat ratio (INR), aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), FVII koaguleringsaktivitet (levringstid) (FVII:C)) behöver inte nödvändigtvis korrelera med eller förutsäga läkemedlets hemostatiska effektivitet.

Dos, frekvens och behandlingstid för CEVENFACTA-behandlingen ska baseras på patientens kliniska svar och en hemostasbedömning.

Maximalt tolererade doser har inte fastställts för detta läkemedel och kumulativa dagliga doser på över 1 025 $\mu\text{g}/\text{kg}$ har inte studerats.

Behandling av blödningsepisoder

Behandling med detta läkemedel ska påbörjas så fort blödningshändelse inträffar.

Den rekommenderade startdosen ska justeras baserat på de kriterier som listas i Tabell 1.

För lindriga till måttliga blödningsepisoder bör behandlingstiden i hemmet inte överstiga 24 timmar. Fortsatt behandling i hemmet kan endast övervägas efter kontakt med en hemofilimottagning.

Om tecken eller symtom på allvarlig blödning uppkommer i hemmiljö bör patienten omedelbart söka läkarvård. Under tiden, för att undvika fördröjning av behandlingen, kan en startdos administreras i hemmet.

I alla situationer där man inte får ett adekvat hemostatiskt svar (t.ex. inom 24 timmar efter den första administreringen av CEVENFACTA för lindriga och måttliga blödningsepisoder), ska alternativa behandlingar övervägas.

Tabell 1: Dosering för behandling av blödningsepisoder

Typ av blödning	Rekommenderad doseringsregim	Behandlingstid
Lindrig och måttlig Leder, yttlig muskulatur,	75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ som upprepas var 3:e timme tills hemostas uppnås. eller	Fortsätt med behandlingen för att stödja läkningen och förhindra återkommande blödning efter hemostas,

mjukvävnad och slemhinnor.	<p>Startdos på 225 µg/kg. Om hemostas inte uppnås inom 9 timmar, kan ytterligare doser på 75 µg/kg administreras var 3:e timme efter behov för att uppnå hemostas.</p> <p>Följande faktorer bör beaktas vid val av startdos för läkemedlet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blödningens allvarlighetsgrad, blödningsställe samt behov av snabb hemostas • Administreringsfrekvens • Känt patientsvar på FVIIa-innehållande bypass-preparat under tidigare blödningshändelser. 	<p>så att den hemostatiska pluggen bibehålls.</p> <p>Behandlingstiden styrs av blödningsstället och blödningens allvarlighetsgrad.</p>
<p>Allvarlig</p> <p>Livshotande eller extremitetshotande blödning, inklusive blödning i iliopsoas, djup muskulatur med neurovaskulär skada, retroperitoneum, intrakraniellt eller gastrointestinalt.</p>	<p>225 µg/kg initialt, vid behov följt av 75 µg/kg 6 timmar senare, och därefter varannan timme tills hemostas uppnås.</p> <p>Fortsatt dosering:</p> <p>Efter att hemostas har uppnåtts ska beslut om fortsatt dosering baseras på klinisk bedömning och blödningstyp, med beaktande av relevanta varningar och försiktighetsåtgärder (se avsnitt 4.4).</p>	<p>Fortsätt med behandlingen för att stödja läkningen och förhindra återkommande blödning.</p> <p>Blödningsställe, blödningens allvarlighetsgrad och användning av andra prokoagulerande behandlingar ska styra behandlingstiden.</p>

Erfarenheten av allvarliga blödningar i den kliniska studien PerSept 1 var begränsad.

Förebyggande av blödningar under invasiva/kirurgiska åtgärder

Dosering av CEVENFACTA för förebyggande av blödningar under invasiva/kirurgiska åtgärder (perioperativ behandling) anges i Tabell 2.

Tabell 2: Dosering för perioperativ behandling av blödning

Typ av kirurgisk åtgärd	Rekommenderad doseringsregim	Behandlingstid
<p>Mindre</p> <p>Omfattar okomplicerad tandutdragning, inläggning av perifert insatt central kateter, placering av Port-a-Cath, etc.</p>	<p>Startdos: 75 µg/kg precis före den invasiva/kirurgiska åtgärden; sedan</p> <p>Efterföljande doser 75 µg/kg som upprepas varannan timme under de första 48 timmarna efter startdosen.</p>	<p>De flesta mindre åtgärder bör behandlas i 48 timmar för att uppnå hemostas.</p> <p>Läkemedlet kan administreras mer sällan än varannan timme och/eller i mindre än 48 timmar enligt läkarens bedömning.</p>
<p>Större</p>	<p>Preoperativa och operativa doser: 200 µg/kg precis före kirurgin, följt av 75 µg/kg varannan timme under kirurgin</p>	<p>Detta läkemedel ska administreras i minst 5 dagar postoperativt (120 timmar) och så</p>

	<p>Följande postoperativa doser får administreras:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De första 48 timmarna: 75 µg/kg varannan timme • Dag 3–4: 75 µg/kg varannan till var 4:e timme • Dag 5–6: 75 µg/kg varannan till var 6:e timme • Dag 7–10: 75 µg/kg varannan till var 8:e timme • Dag 11 och framåt: 75 µg/kg varannan till var 12:e timme <p>Dosen och doseringsintervallet kan justeras av vårdgivaren baserat på den kliniska bedömningen och patientens kända svar på FVIIa-innehållande ersättningspreparat.</p> <p>Efter kirurgin rekommenderas även CEVENFACTA (75 µg/kg) före borttagning av dränering eller suturer eller fysioterapi.</p>	<p>länge det behövs för att uppnå hemostas och stödja sår läkningen.</p>
--	---	--

Det är viktigt med en noggrann uppföljning för att tidigt kunna upptäcka eventuella postoperativa blödningshändelser som medför att dosintervallen måste justeras.

Särskild population

Doseringsregimen hos äldre patienter och hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har ännu inte fastställts (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Effekten av CEVENFACTA hos barn < 12 år har inte fastställts. Aktuell tillgänglig information finns i avsnitten 4.8 och 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan ges.

I linje med Europeiska läkemedelsmyndighetens rekommendationer, finns det ingen relevant användning av CEVENFACTA för behandling av medfödd hemofili i den pediatrika populationen från födelsen till under 6 månaders ålder.

Administreringssätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Administrera lösningen som en intravenös bolusinjektion under upp till 2 minuter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighet mot kaniner eller proteiner från kanin.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Trombos

Det finns begränsat med säkerhetsinformation om detta läkemedel hos patienter med en historik av arteriell eller venös tromboemboli, eftersom sådana patienter exkluderades från de kliniska studierna av CEVENFACTA. Sådana reaktioner har rapporterats för eptakog alfa och aPCC/PCC (aktiverat eller icke-aktiverat protrombinkomplex) i kliniska studier och vid övervakning efter marknadsintroduktion.

Följande patienter kan ha ökad risk för tromboemboliska händelser vid användning av detta läkemedel:

- Historik av medfödd eller förvärvad hemofili med samtidig behandling med aPCC/PCC eller andra hemostatika (se avsnitt 4.5);
- Historik av ateroskleros, kranskärslsjukdom, cerebrovaskulär sjukdom, klämskada, sepsis eller tromboemboli.

Patienter som får detta läkemedel ska övervakas för utveckling av tecken eller symtom på aktivering av koagulationssystemet eller trombos. Om det finns laboratorieresultat som bekräftar intravaskulär koagulation och förekomst av klinisk trombos, ska läkemedelsdosen minskas eller behandlingen sätts ut, beroende på patientens tillstånd.

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, kan uppkomma med detta läkemedel. Symtomen kan inkludera nässelutslag, klåda, utslag, andningssvårigheter, svullnad runt munnen och halsen, tryck över bröstet, pipande och väsende andning, yrsel eller svimning och lågt blodtryck. Vid eventuell överkänslighetsreaktion ska patienten avbryta behandlingen och omedelbart söka läkarvård.

Patienter med känd IgE-baserad överkänslighet mot kasein kan ha högre risk för överkänslighetsreaktioner. Skulle tecken eller symtom på överkänslighet uppkomma ska behandlingen sättas ut. Efterföljande behandling med detta läkemedel ska baseras på en utförlig bedömning av risker och nytta.

Neutraliserande antikroppar

Neutraliserande antikroppar kan förekomma vid användning av detta läkemedel. Om behandling med läkemedlet inte ger tillräcklig hemostas, ska utveckling av neutraliserande antikroppar misstänkas vara en möjlig orsak. Om det är kliniskt indicerat bör tester utföras.

Neutraliserande antikroppar mot andra faktor VIIa-innehållande produkter har observerats hos patienter med faktor VII-brist, en icke godkänd indikation för eptakog beta (aktiverad).

Äldre

Säkerheten och effektiviteten hos detta läkemedel har ännu inte fastställts hos äldre patienter. Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Säkerheten och effektiviteten hos detta läkemedel har ännu inte fastställts hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Inga data finns tillgängliga.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektion, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med detta läkemedel.

Klinisk erfarenhet från farmakologisk användning av andra FVIIa-innehållande produkter tyder på en ökad risk för trombotiska händelser när det används samtidigt med aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (se avsnitt 4.4).

Baserat på en preklinisk studie av eptakog alfa rekommenderas inte heller kombinationsbehandling med rFVIIa och rFXIII. Det finns inga tillgängliga kliniska data om interaktion mellan rFVIIa och rFXIII.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data om användning av eptakog beta (aktiverad) hos gravida kvinnor.

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av detta läkemedel under graviditet.

Amning

Det är okänt om eptakog beta (aktiverad) utsöndras i bröstmjölk. Inga studier har utförts för att bedöma effekten av eptakog beta (aktiverad) på mjölkproduktion eller dess förekomst i bröstmjölk. Ett beslut måste fattas om att avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med CEVENFACTA, med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på manlig fertilitet. Det finns inga tillgängliga fertilitetsdata för människa. Effekten av eptakog beta (aktiverad) på mannens eller kvinnans fertilitet är således okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Den aktiva substansen eptakog beta (aktiverad) kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan förekomma efter administrering av den aktiva substansen eptakog beta (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 103 patienter fick minst en dos eptakog beta (aktiverad). Hela säkerhetspopulationen som användes för den integrerade analysen (se Tabell 3) bestod av 75 unika patienter, från fyra kliniska studier, vilka fick 3 418 injektioner under totalt 1 117 behandlingsepisoder. De vanligast rapporterade biverkningarna var obehag vid infusionsstället (1,3 %), hematom vid infusionsstället (1,3 %), hematom efter ingreppet (1,3 %), infusionsrelaterad reaktion (1,3 %), ökad kroppstemperatur (1,3 %), yrsel (1,3 %) och huvudvärk (1,3 %). Tjugoåtta (28) andra patienter fick en intravenös bolusdos av eptakog beta (aktiverad) i en femte klinisk studie (studien LFB-FVIIA-009-19); en sammanfattning av säkerhetsdata från studien LFB-FVIIA-009-19 följer härnäst.

Pediatrisk population

Av de 75 patienterna som ingick i den integrerade säkerhetsanalysen, var 34 ungdomar och barn: 13 (17 %) var < 6 år, 15 (20 %) var mellan 6 och under 12 år och 6 (8 %) var < 18 år.

Biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn förväntas vara samma som hos vuxna.

Biverkningslista i tabellform

Följande frekvenskategorier används i detta avsnitt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningarna listas i Tabell 3.

Tabell 3: Biverkningar från poolade kliniska studier

Systemorganklass	Biverkningar (föredragen term)	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga
	Huvudvärk	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Obehag vid injektionsstället	Vanliga
	Hematom vid injektionsstället	Vanliga
Undersökningar	Ökad kroppstemperatur	Vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Hematom efter åtgärd	Vanliga
	Reaktion vid injektionsstället	Vanliga

I studien LFB-FVIIa-009-19 bedömdes endast en lindrig episod med huvudvärk (i 75 µg/kg-gruppen) vara relaterad till eptakog beta (aktiverad) och huvudvärken gick över innan studien avslutades. Det uppkom inga allvarliga biverkningar.

Totalt sett förändrade inte säkerhetsdata från studie 009-19 den säkerhetsprofil för CEVENFACTA som beskrivs ovan.

Beskrivning av ett urval biverkningar

Immunogenicitet

I poolade säkerhetsdata från de tre pivotala, kliniska PerSept-studierna fick 5 av 60 patienter ett positivt resultat vid screeningen för anti-CEVENFACTA-antikroppar vid baslinjen (innan de exponerades för läkemedlet) samt vid uppföljningsbesöken. Två patienter visades ha transienta anti-CEVENFACTA-antikroppar vid ytterligare ett bekräftelsetest för anti-CEVENFACTA-antikroppar; dessa bekräftades vara icke-neutraliserande antikroppar.

Inga patienter utvecklade antikroppar mot proteiner från kaninmjölk under behandlingen med detta läkemedel. Det föreligger dock en risk för immunogenicitet, såsom det gör med alla terapeutiska proteiner.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdosering i kliniska studier.

Doseringsschemat ska inte avsiktligt överstiga de rekommenderade doserna, eftersom det saknas information om ytterligare risker som kan uppstå.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Koagulationsfaktorer, ATC-kod: B02BD08

Verkningsmekanism

Under normala förhållanden initieras koagulationen av att faktor FVIIa interagerar med vävnadsfaktorn (*tissue factor*, TF) på cellytan. De bildar ett komplex som i sin tur aktiverar framför allt faktor X till faktor Xa och även faktor IX till faktor IXa. När faktor X aktiveras till faktor Xa initieras den normala aktiveringsvägen i koagulationskaskaden, där protrombin aktiveras till trombin som sedan omvandlar fibrinogen till fibrin så att en hemostatisk plugg bildas och blodet leveras på blödningsstället (hemostas). Denna reaktion förstärks flerfaldigt i närvaro av faktor VIII och faktor IX. Hos patienter med hemofili A eller B kan koagulationen inte förstärkas, eftersom faktor VIII- och faktor IX-molekylerna antingen saknas eller inte fungerar. Detta leder till svårhanterliga blödningar, som ibland kan bli livshotande.

Hos dessa patienter aktiveras koagulationen av FVIIa via den naturliga "TF-beroende" mekanismen. Men de terapeutiska doserna som krävs för att uppnå hemostas med hjälp FVIIa är mycket högre än den normala cirkulerande FVII(a)-koncentrationen. Närvaron av dessa onaturligt höga doser av FVIIa inducerar ytterligare två koagulationsvägar.

Liksom i den "TF-beroende" verkningsmekanismen, leder här en andra "TF-oberoende" koagulationsväg till att det genereras FXa på ytan av aktiverade blodplättar. Däremot krävs inte att TF förankrar FVIIa till cellytan och modifierar dess struktur. Genom att använda höga FVIIa-doser dämpas dessutom proenzymet FVII:s naturliga och konstanta hämning av FVIIa.

I en tredje aktiveringsväg tävlar FVIIa med aktiverat protein C (APC) om att binda till *endothelial protein C receptor* (EPCR). FVIIa bromsar därmed antikoagulationen genom att begränsa APC:s klyvning av faktor Va, kofaktorn till FXa.

Kombinationen av dessa tre koagulationsvägar gör att FVIIa kringgår behovet av FVIIIa eller FIXa och återställer hemostasen i deras frånvaro eller rentav i närvaro av hämmare.

Farmakodynamisk effekt

Laboratoriebaserade bedömningar av koagulationen behöver inte nödvändigtvis korrelera med eller förutsäga läkemedlets hemostatiska effektivitet.

I den kliniska fas 1b-studien demonstrerade läkemedlet en dos- och koncentrationsberoende farmakodynamisk effekt på koagulationssystemet, med förkortade aPTT och PT, samt ökade värden för trombingenereringstest med blodplättar (TGT) och maximal koagelfasthet (fibrinbaserad tromboelastometri).

Klinisk effekt och säkerhet

Läkemedlets effektivitet utvärderades i tre kliniska fas 3-studier av totalt 60 manliga patienter med medfödd hemofili A eller B med hämmare. Läkemedlets säkerhet utvärderades i dessa tre kliniska studier och även i fas 1b-studien (15 patienter) och i ytterligare en klinisk studie med en PK-bedömning som det primära syftet (28 patienter) hos totalt 103 unika, manliga patienter med medfödd hemofili A eller B med hämmare.

Effektivitet vid behandling av blödningar hos vuxna och ungdomar:

PerSept 1 var en fas 3, multicenter, öppen, randomiserad, överkorsningsstudie av två startdosregimer. Studiens allmänna syften var att bedöma läkemedlets säkerhet och effektivitet för två dosregimer för blödningsepisoder av alla allvarlighetsgrader (lindriga, måttliga och allvarliga) och att bedöma dess farmakokinetik. Baserat på studieprotokollet inkluderades patienter ≥ 12 års ålder (upp till och inklusive 75 års ålder) med medfödd hemofili A eller B med hämmare mot FVIII eller FIX (positivt test för hämmare där tröskelvärdet för BE var 5).

De patienter som uppfyllde alla inklusionskriterier randomiserades till att starta studien med en behandlingsregim med antingen 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ eller 225 $\mu\text{g}/\text{kg}$ av läkemedlet.

Tjugosju patienter som var vuxna eller ungdomar (≥ 12 år till under 65 års ålder) inkluderades och bedömdes vid behandling av 468 blödningsepisoder med en median på 12 blödningsepisoder per patient.

Analysresultaten för andelen framgångsrikt behandlade blödningsepisoder med ”bra” eller ”utmärkt” behandlingssvar (i en fyrgradig rangordningsskala), oavsett allvarlighetsgrad, 12 timmar efter den första administreringen av läkemedlet (primärt effektmått), där saknade bedömningar betraktades som misslyckanden, ges i Tabell 4.

Tabell 4: Andel blödningsepisoder med ”bra” eller ”utmärkt” behandlingssvar, oavsett allvarlighetsgrad, 12 timmar efter den första administreringen av CEVENFACTA (behandlad population) – saknade bedömningar betraktades som misslyckanden – PerSept 1-studien

	Startdosregim när blödningsepisoden inträffade		Totalt (N = 27)
	75 µg/kg (N = 25)	225 µg/kg (N = 25)	
Antal blödningsepisoder	252	216	468
Antal framgångar	204 (81,0 %)	195 (90,3 %)	399 (85,3 %)
Antal misslyckanden	48 (19,0 %)	21 (9,7 %)	69 (14,7 %)
Andel framgångar [95 % KI]	0,810 (0,709; 0,910)	0,903 (0,829; 0,977)	0,853 (0,770; 0,935)
p-värde ¹	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Förkortning: KI = konfidensintervall.

Anmärkning: Tabell som är stratifierad efter gällande dosregim då blödningsepisoden inträffade. Patienterna som slutförde Fas A utan några säkerhetsproblem påbörjade behandlingen i Fas B med samma CEVENFACTA-behandlingsregim som de randomiserades till i Fas A (antingen 75 µg/kg eller 225 µg/kg). Därefter växlade patienten till den andra behandlingsregimen var 12:e vecka fram till studiens slut.

¹ p-värde från ett ensidigt test av normalapproximation av $H_0: p \leq 0,55$, där p är den sanna andelen framgångsrikt behandlade blödningsepisoder efter 12 timmar, med justering för korrelationen mellan blödningsepisoderna för en given patient. Testet utfördes vid nivån 0,0125 (justerat från 0,025 till 0,0125 på grund av testmultiplicitet).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program för bedömning av effektiviteten av rekombinant faktor sju i prospektiva kliniska prövningar)

Efter 24 timmar rapporterades dessutom majoriteten av blödningsepisoderna med bedömningen ”bra” eller ”utmärkt”; responsen var 96,7 % [93,3 %, 100 %] och 99,5 % [98,6 %, 100 %] med regimerna 75 µg/kg respektive 225 µg/kg. Mediantiden för att patienten skulle ge bedömningen ”bra” eller ”utmärkt” för en blödningsepisod var 5,98 timmar för doseringsregimen 75 µg/kg respektive 3 timmar för 225 µg/kg.

Vad gäller förbrukningen av läkemedel som behövdes för att behandla en blödningsepisod, låg medianen på mellan 1 och 2 injektioner för regimerna 225 respektive 75 µg/kg.

PerSept 2 var en fas 3, global, multicenter, öppen, randomiserad överkorsningsstudie av två startdosregimer. Studiens allmänna syften var att bedöma säkerheten och effektiviteten för läkemedlets två dosregimer för blödningsepisoder av alla allvarlighetsgrader (lindriga, måttliga och allvarliga) och att bedöma dess farmakokinetik. Studien inkluderade patienter < 12 års ålder med medfödd hemofili A eller B med hämmare mot FVIII eller FIX (positivt test för hämmare där tröskelvärdet för Bethesda-enheter var 5).

De patienter som uppfyllde alla inklusionskriterier randomiserades till att starta studien med antingen 75 µg/kg eller 225 µg/kg av läkemedlet.

Tjugofem barn (11,3 månader till < 12 års ålder) inkluderades och bedömdes vid behandling av 549 blödningsepisoder med en median på 17 blödningsepisoder per patient.

Analysresultaten för andelen framgångsrikt behandlade blödningsepisoder med ”bra” eller ”utmärkt” behandlingssvar (i en fyrgradig rangordningsskala), oavsett allvarlighetsgrad, 12 timmar efter den första administreringen av läkemedlet (primärt effektmått), där saknade bedömningar betraktades som misslyckanden, ges i Tabell 5.

Tabell 5: Andel blödningsepisoder med ”bra” eller ”utmärkt” behandlingssvar, oavsett allvarlighetsgrad, 12 timmar efter den första administreringen av CEVENFACTA (behandlad population) – PerSept 2-studien

	Startdosregim när blödningsepisoden inträffade		Totalt (N = 25)
	75 µg/kg (N = 23)	225 µg/kg (N = 24)	
Antal blödningsepisoder	239	310	549
Antal framgångar	158 (66,1 %)	190 (61,3 %)	348 (63,4 %)
Antal misslyckanden	81 (33,9 %)	120 (38,7 %)	201 (36,6 %)
Andel framgångar [95 % KI]	0,661 (0,530; 0,792)	0,613 (0,487; 0,739)	0,634 (0,517; 0,751)
p-värde ¹	0,048	0,164	0,080

Förkortning: KI = konfidensintervall.

Anmärkning: Tabell som är stratifierad efter gällande behandlingsregim då blödningsepisoden inträffade. Patienterna som slutförde Fas A utan några säkerhetsproblem påbörjade behandlingen i Fas B med samma behandlingsregim som de randomiserades till i Fas A (antingen 75 µg/kg eller 225 µg/kg). Därefter växlade patienten till den andra behandlingsregimen var 12:e vecka fram till studiens slut.

¹ p-värde från ett ensidigt test av normalapproximation av $H_0: P \leq 0,55$, där p är den sanna andelen framgångsrikt behandlade lindriga/måttliga/allvarliga blödningsepisoder vid 12 timmar, med justering för korrelationen mellan blödningsepisoderna för en given patient. Testet utfördes vid nivån 0,0125 (justerat från 0,025 till 0,0125 på grund av testmultiplicitet).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program för bedömning av effektiviteten av rekombinant faktor sju i prospektiva kliniska prövningar)

Effektivitetsresultaten anses vara inkonklusiva för PerSept 2: det primära effektmåttet uppnåddes inte (d.v.s. det objektiva prestandakriteriet (Objective Performance Criterion, OPC) överskreds inte). Se avsnitt 4.2.

Effektivitet vid förebyggande av blödningar vid kirurgiska och invasiva åtgärder:

PerSept 3 var en fas 3, multicenter, öppen, enarmad studie för att utvärdera säkerheten och effekten för detta läkemedel hos patienter som var ≥ 6 månader ≤ 75 år gamla, med medfödd hemofili A eller B med hämmare mot FVIII eller FIX (positivt test för hämmare där tröskelvärdet för BE var 5) och som planerades genomgå en elektiv kirurgisk eller annan invasiv åtgärd. Tolv patienter inkluderades i studien (6 i gruppen med mindre kirurgiska åtgärder och 6 i gruppen med större kirurgiska åtgärder). Vid större kirurgiska/invasiva åtgärder administrerades behandlingen med en initial bolusdos på 200 µg/kg via en ≤ 2 -minuters intravenös injektion precis före den kirurgiska incisionen eller den invasiva åtgärden. Vid mindre kirurgiska/invasiva åtgärder administrerades läkemedlet med en initial bolusdos på 75 µg/kg via en ≤ 2 -minuters intravenös injektion precis före den kirurgiska incisionen eller den invasiva åtgärden. För både mindre och större åtgärder upprepades administreringen högst varannan timme med en dos på 75 µg/kg under och efter den kirurgiska/invasiva åtgärden. Medianexponeringstiden var 18 dagar (större åtgärder) och 2,2 dagar (mindre åtgärder).

Det primära effektmåttet var procentandelen kirurgiska eller andra invasiva åtgärder med ”bra” eller ”utmärkt” svar på behandling 48 (± 4) timmar efter den sista administreringen av läkemedlet och bedömdes av prövaren. Bedömningen baserades på samtliga bedömningar som utfördes för patienten vid varje tidpunkt, inklusive kirurgens intraoperativa hemostasbedömning, antalet (interventioner för) blödningsepisoder, sipprande blod, blodtransfusioner och mängden läkemedel som användes. Den primära analysen baserades på icke-saknade bedömningar.

Sex vuxna (upp till 56 års ålder) och 6 pediatrika patienter (1 ungdom (14 år gammal) och 5 barn (2 till 9 år gamla)) fick detta läkemedel i totalt 12 invasiva åtgärder varav 6 var större och 6 var mindre. Fyra patienter som tidigare deltog i PerSept 1 (2 patienter) och PerSept 2 (2 patienter) inkluderades i PerSept 3.

Av de 12 kirurgiska åtgärderna som utfördes, rapporterade prövaren 9 (81,8 %) åtgärder som framgångsrika behandlingar ("bra" eller "utmärkt" svar) 48 timmar efter den sista administreringen av läkemedlet, 2 (18,2 %) var misslyckade behandlingar ("dåligt" svar) medan 1 bedömning saknades eftersom patienten lämnade studien (återkallande av samtycke) innan bedömningen kunde utföras efter 48 timmar.

De två (2) misslyckade behandlingarna ("dåligt" svar) var i gruppen med större åtgärder. Svaret på en av dem räknades som "dåligt" eftersom patienten lämnade studien till följd av en behandlingsutlöst biverkning med dödlig utgång (hematom efter åtgärd inom två (2) dagar efter den sista läkemedelsdosen med blodstillande akutbehandling inom 52 timmar efter den sista dosen av läkemedlet); detta var en patient som en (1) dag efter läkemedelsadministreringen fick hematom efter åtgärden och sedan tre (3) dagar efter läkemedelsadministreringen fick en allvarlig gastrointestinal blödning och anemi orsakad av kraftig blodförlust, med dödlig utgång samma dag. Initialt rapporterades att den gastrointestinala blödningen och anemin orsakad av blodförlust sannolikt inte var relaterade, men detta uppdaterades senare av prövaren till att troligtvis vara relaterade till läkemedlet. Slutligen, när den oberoende dataövervakningskommittén och sponsorn hade gjort en omdömande, ansågs den bedömda kausaliteten vara "orelaterad". Den andra misslyckade behandlingen ledde till att akutbehandling krävdes vid Dag 7 efter operationen, efter vilken behandlingen bedömdes som misslyckad.

Den intraoperativa hemostatiska effekten ansågs vara "utmärkt" eller "bra" för alla de 12 mindre eller större kirurgiska åtgärderna. Den genomsnittliga, uppskattade, faktiska intraoperativa blodförlusten var lägre än den genomsnittliga, maximala förutsedda blodförlusten (för en patient utan blödningssjukdom som genomgår samma åtgärd) för båda de mindre kirurgiska åtgärderna (2,3 ml för faktiska intraoperativa och 4,2 ml för maximala förutsedda) och större åtgärder (270,0 ml respektive 350,0 ml).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska utvärderingen utfördes i den kliniska studien LFB-FV7A-009-19 hos 28 patienter med hemofili A, med eller utan hämmare mot FVIII (genomsnittsalder 37,2 (median 15,1 (intervall 19–70 år)) som fick en engångsdos av eptakog beta (aktiverad) (antingen 75 µg/kg eller 225 µg/kg).

Läkemedlet uppvisade en farmakokinetisk profil som var jämförbar med andra rhFVIIa-produkter, med en ökning av plasmanivåerna strax efter injektionen, följt av en biexponentiell nedbrytning från den maximala koncentrationen ner till baslinjenivån, vilken nåddes cirka 8–12 timmar efter administreringen.

Data analyserades med hjälp av icke-kompartiment-analys. Resultat från farmakokinetiska analyser efter en enkel intravenös bolusadministrering av antingen 75 µg/kg eller 225 µg/kg av läkemedlet hos 28 vuxna patienter presenteras i Tabell 6.

Tabell 6: Farmakokinetiska parametrar för CEVENFACTA (geometriskt medelvärde [CV%]) hos vuxna

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

C_{max}= maximal plasmakoncentration; AUC_{0-inf} = area under kurvan från tid 0 i oändlighet; t_{1/2}= terminal halveringstid; V_d= distributionsvolym

Icke-kompartiment-analys visade att det finns en ungefärlig dosproportionalitet mellan 75 µg/kg och 225 µg/kg eptakog beta (aktiverad), där det geometriska medelvärdet för AUC_{0-inf} och C_{max} ökar 3,5 respektive 3,4 gånger för den trefaldiga dosökningen.

Det bör noteras att högre exponering (AUC och C_{max}) observerades för ökande kroppsvikt (särskilt relevant för obesa patienter) för bägge doserna som finns tillgängliga (75 µg/kg och 225 µg/kg). Det ska medge att data för denna undergrupp för närvarande är begränsad, men potentiella doseringsrekommendationer kommer att uppdateras så fort tillräckliga data blir tillgängliga.

Farmakokinetiska data är begränsade för äldre: Tre (3) äldre patienter, från farmakokinetikstudien LFB-FVIIA-009-19, inkluderades i de kliniska studierna; 1 patient på 70 år var i studiearmen med en intravenös enkeldos på 75 µg/kg och 2 patienter (den äldsta 67 år) var i studiearmen med en intravenös enkeldos på 225 µg/kg.

Inga farmakokinetiska data för patienter med både nedsatt njur- och leverfunktion finns tillgängliga.

Det har inte utförts några kliniska studier av detta läkemedel för att utvärdera massbalansen. Baserat på tillgänglig litteratur förväntas dock metabolismen ske via proteolys i levern och utsöndringen via urin och avföring (som aminosyror).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Alla fynd i det prekliniska säkerhetsprogrammet kunde hänföras till den farmakologiska effekten av rFVIIa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Argininhydroklorid
Isoleucin
Natriumcitrat (dihydrat)
Glycin
Lysinhydroklorid
Polysorbat 80
Saltsyra (för pH-justering)

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

När produkten är färdigberedd måste den förvaras i injektionsflaskan och administreras inom 4 timmar. All oanvänd lösning ska kastas 4 timmar efter beredningen.

För anvisningar om beredning, se avsnitt 6.6.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för administrering

Varje förpackning innehåller:

CEVENFACTA 1 mg (45 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

- 1 injektionsflaska av glas med pulver (1 mg) till injektionsvätska, lösning
- 1 steril adapter för injektionsflaska, försedd med ett 5 µm-filter, för beredning
- 1 förfylld spruta med vatten för injektionsvätskor (1,1 ml)
- 1 kolvstång och backstopp

CEVENFACTA 2 mg (90 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

- 1 injektionsflaska av glas med pulver (2 mg) till injektionsvätska, lösning
- 1 steril adapter för injektionsflaska, försedd med ett 5 µm-filter, för beredning
- 1 förfylld spruta med vatten för injektionsvätskor (2,2 ml)
- 1 kolvstång och backstopp

CEVENFACTA 5 mg (225 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

- 1 injektionsflaska av glas med pulver (5 mg) till injektionsvätska, lösning
- 1 steril adapter för injektionsflaska, försedd med ett 5 µm-filter, för beredning
- 1 förfylld spruta med vatten för injektionsvätskor (5,2 ml)
- 1 kolvstång och backstopp

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

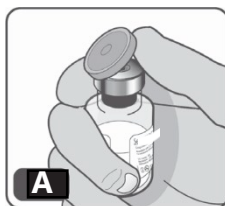
Efter beredning med den medföljande satsen kommer lösningen att vara en klar till något ogenomskinlig, färglös vätska utan några främmande partiklar.

Det färdigberedda läkemedlet ska kontrolleras visuellt med avseende på partiklar före administrering. Använd inte lösningar som är grumliga eller som innehåller avlagringar.

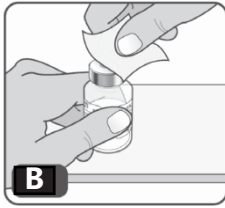
Anvisningar om beredning

Använd alltid aseptisk teknik och en plan arbetsyta under beredningen.

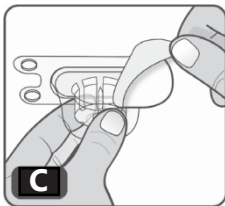
1. CEVENFACTA injektionsflaska med pulver och den förfyllda sprutan med vätska ska hålla rumstemperatur (mellan 15 °C och 25 °C) under beredningen.
2. Ta av plastlocket från injektionsflaskan (**Fig. A**). Om plastlocket tappas bort eller saknas ska du inte använda injektionsflaskan.



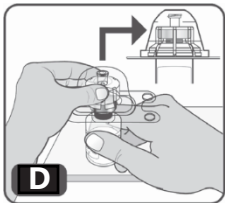
3. Torka av injektionsflaskans gummipropp med en alkoholsvabb. Låt alkoholen torka. Efter rengöringen med svabben, **ska du inte röra gummiproppen med fingrarna och inte heller låta den vidröra andra föremål innan du sätter på adaptern, då detta kan överföra bakterier (Fig. B).**



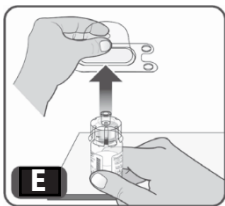
4. Öppna adapterförpackningen genom att dra av skyddspappret utan att vidröra insidan. Ta inte ut adaptern ur förpackningen. Adapterns spets ska vara i linje med den grå gummiproppens mitt (Fig. C).



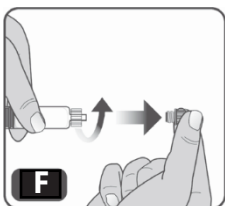
5. Vänd på förpackningen. Tryck nedåt med en bestämd rörelse så att hela adapterns spets förs in genom injektionsflaskans gummipropp (Fig. D).



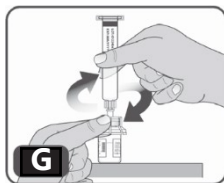
6. Kläm ihop plastlocket lite lätt och lyft loss det från adaptern. **Vidrör inte adapterns exponerade spets (Fig. E).**



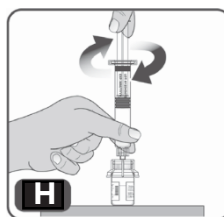
7. Ta av spruthättan från den förfyllda sprutan genom att hålla i sprutcyllindern med den ena handen och skruva loss spruthättan med den andra handen (vrid åt vänster). **Rör inte sprutspetsen. Använd inte den förfyllda sprutan om spruthättan tappas bort eller saknas (Fig. F).**



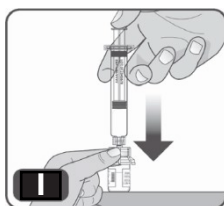
8. Håll i adaptorns kanter samtidigt som du skruvar på den förfyllda sprutan några varv (vrid åt höger) tills den börjar sitta åt. **Var försiktig så att du inte drar åt för hårt, eftersom du ska kunna ta bort sprutan senare (Fig. G).**



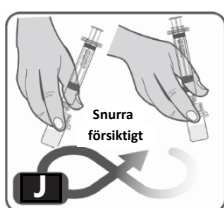
9. Håll kolvstångens breda ände med den ena handen och sprutcyllindern med den andra handen. Stoppa in kolvstången i sprutan och skruva sedan några varv (vrid åt höger), så att kolvstången sätts fast i den grå gummiroppen i sprutan (**Fig. H**).



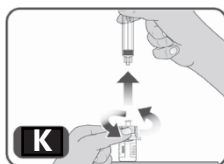
10. Tryck mycket långsamt ner kolvstången i botten på sprutan, så att all vätska överförs från sprutan till injektionsflaskan. **Tryck inte för snabbt, eftersom detta kan resultera i kraftig skumbildning och mycket luft i injektionsflaskan (Fig. I).**



11. Snurra försiktigt injektionsflaskan eller rulla den mellan händerna tills allt pulver har lösts upp. **Skaka inte injektionsflaskan, eftersom detta leder till skumbildning (Fig. J).**



12. Skruva loss sprutan från adaptorn (vrid åt vänster), utan att dra tillbaka läkemedlet i sprutan, tills den har lossnat helt. Ta inte bort adaptorn från injektionsflaskan (**Fig. K**).



13. Dra upp det flytande läkemedlet från injektionsflaskan/-flaskorna med en spruta från ett apotek. Sprutan ska vara tillräckligt stor för att rymma den föreskrivna dosen.

Om det krävs mer än en injektionsflaska för din dos, upprepa ovanstående steg med ytterligare satser tills du har berett den dos du behöver.

Anvisningar om administrering

Läkemedlet måste administreras inom 4 timmar efter beredningen.
Läkemedlet kan administreras som en intravenös infusion under upp till 2 minuter.

Anvisningar om destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR <VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING> <GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL>**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong (1 mg)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CEVENFACTA 1 mg (45 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
eptakog beta (aktiverad)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

eptakog beta (aktiverad) 1 mg/injektionsflaska (45 kIE/injektionsflaska), 1 mg/ml efter beredning

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: Argininhydroklorid, isoleucin, natriumcitrat (dihydrat), glycin, lysinhydroklorid, polysorbat 80, saltsyra
Vätska: vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Varje förpackning innehåller:

1 injektionsflaska med pulver
1 spruta med steril vätska
1 kolvstång
1 adapter för injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För engångsadministrering.
Administrera inom 4 timmar efter beredning.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1664/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

CEVENFACTA 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska med pulver (1 mg)

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

CEVENFACTA 1 mg (45 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
eptakog beta (aktiverad)
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld injektionsspruta med vätska (1,1 ml)

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till CEVENFACTA 1 mg
vatten för injektionsvätskor
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong (2 mg)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CEVENFACTA 2 mg (90 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
eptakog beta (aktiverad)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

eptakog beta (aktiverad) 2 mg/injektionsflaska (90 kIE/injektionsflaska), 1 mg/ml efter beredning

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: Argininhydroklorid, isoleucin, natriumcitrat (dihydrat), glycin, lysinhydroklorid, polysorbat 80, saltsyra
Vätska: vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Varje förpackning innehåller:
1 injektionsflaska med pulver
1 spruta med steril vätska
1 kolvstång
1 adapter för injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För engångsadministrering.
Administrera inom 4 timmar efter beredning.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1664/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

CEVENFACTA 2 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska med pulver (2 mg)

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

CEVENFACTA 2 mg (90 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
eptakog beta (aktiverad)
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld injektionsspruta med vätska (2,2 ml)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till CEVENFACTA 2 mg
vatten för injektionsvätskor
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,2 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong (5 mg)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

CEVENFACTA 5 mg (225 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
eptakog beta (aktiverad)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

eptakog beta (aktiverad) 5 mg/injektionsflaska (225 kIE/injektionsflaska), 1 mg/ml efter beredning

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: Argininhydroklorid, isoleucin, natriumcitrat (dihydrat), glycin, lysinhydroklorid, polysorbat 80, saltsyra
Vätska: vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Varje förpackning innehåller:
1 injektionsflaska med pulver
1 spruta med steril vätska
1 kolvstång
1 adapter för injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För engångsadministrering.
Administrera inom 4 timmar efter beredning.
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1664/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

CEVENFACTA 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska med pulver (5 mg)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

CEVENFACTA 5 mg (225 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
eptakog beta (aktiverad)
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld injektionsspruta med vätska (5,5 ml)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska till CEVENFACTA 5 mg
vatten för injektionsvätskor
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5,2 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

CEVENFACTA 1 mg (45 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
CEVENFACTA 2 mg (90 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
CEVENFACTA 5 mg (225 kIE) pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
eptakog beta (aktiverad)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad CEVENFACTA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder CEVENFACTA
3. Hur du använder CEVENFACTA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur CEVENFACTA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning för CEVENFACTA.

1. Vad CEVENFACTA är och vad det används för

CEVENFACTA innehåller den aktiva substansen eptakog beta (aktiverad), en rekombinant human koagulationsfaktor VIIa (rhFVIIa).

CEVENFACTA används hos vuxna och ungdomar (från 12 års ålder) med medfödd hemofili A eller B (blödarsjuka) och som har utvecklat hämmare (antikroppar). Det används vid:

- behandling av blödningsepisoder,
- behandling av blödning under operationer.

Hur CEVENFACTA fungerar

Det här läkemedlet gör så att blodet koagulerar (levrar sig) på blödningsstället, när kroppens egna koagulationsfaktorer inte fungerar.

2. Vad du behöver veta innan du använder CEVENFACTA

Använd inte CEVENFACTA

- om du är allergisk mot eptakog beta (aktiverad) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du är allergisk mot kaniner eller proteiner från kanin.

Varningar och försiktighet

Före behandlingen med CEVENFACTA ska du tala om för din läkare:

- om du tidigare har haft åderförkalkning (när artärerna blir trånga p.g.a. sjukdom), kranskärlssjukdom (hjärtsjukdom som gör att blodkärlen som försörjer hjärtat blir trånga), cerebrovaskulär sjukdom (sjukdom i blodkärlen som försörjer hjärnan), en klämskada, systemisk infektion (allvarlig blodinfektion, blodförgiftning) eller blodproppar;

- om du har en hjärtsjukdom, hjärtsvikt, onormal hjärtrytm;
- om du tidigare har haft blodpropp i lungan eller genomgått hjärtkirurgi;
- om du har eller har haft något annat medicinskt tillstånd.

Patienter med känd allergi mot kasein kan ha en större risk för överkänslighetsreaktioner. Skulle tecken eller symtom på överkänslighet uppkomma ska behandlingen avbrytas och du ska söka läkarvård omedelbart. Symtomen kan inkludera nässelutslag (kliande svullnader i huden), klåda, utslag, andningssvårigheter, svullnad runt munnen och halsen, tryck över bröstet, pipande och väsende andning, yrsel eller svimning och lågt blodtryck.

Även om följande tillstånd inte har observerats, kan de uppkomma med CEVENFACTA:

- Blodproppar i hjärtats artärer (som kan leda till hjärtattack eller kärlkramp), i hjärnan (som kan leda till stroke) eller i lungorna eller i djupa vener. Symtomen kan inkludera svullnad och smärta i armar, ben eller buk, bröstsmärtor, andnöd, förlorad känsel eller rörelseförmåga samt förändrad medvetandegrad eller förändrat tal.
- Överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner. Symtomen kan inkludera nässelutslag (kliande svullnader i huden), klåda, utslag, andningssvårigheter, svullnad runt munnen och halsen, tryck över bröstet, pipande och väsende andning, yrsel eller svimning och lågt blodtryck.
- Hämmare (antikroppar) som kan orsaka blödningsproblem.

Om du har något av dessa tillstånd, ska du tala med din läkare innan du använder CEVENFACTA.

Det är viktigt att notera tillverkningsnumret för din CEVENFACTA. Så varje gång du får en ny förpackning med CEVENFACTA, skriv ner datumet och tillverkningsnumret (som står på förpackningen efter Lot) och förvara noteringen på ett säkert ställe.

Ungdomar

De listade varningarna och försiktighetsåtgärderna gäller både vuxna och ungdomar (12 år och äldre).

Andra läkemedel och CEVENFACTA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Innan du använder CEVENFACTA, tala om för läkare om

- du tar eller nyligen har tagit en annan aktiverad faktor VII, eller aktiverat eller icke-aktiverat protrombinkomplexkoncentrat,
 - du har tagit eller nyligen har tagit faktor XIII,
- eftersom kombinationen av dessa läkemedel med CEVENFACTA kan öka risken för blodproppar i venerna (s.k. tromboemboliska händelser).

Rådgör med din läkare innan du använder CEVENFACTA tillsammans med dessa läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Yrsel kan förekomma efter administrering av CEVENFACTA. Du måste undvika att köra bil eller använda maskiner om du får detta symtom.

CEVENFACTA innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektion, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder CEVENFACTA

Behandling med detta läkemedel ska påbörjas under tillsyn av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och/eller blödningssjukdomar.

CEVENFACTA levereras i form av ett pulver som måste blandas (beredas) med tillhörande vätska och injiceras i en ven (intravenös injektion). Se bruksanvisningen i slutet på denna bipacksedel (avsnitt 7).

När du ska behandla dig själv

Du måste få särskilda instruktioner om hur du ska injicera läkemedel. Försök inte injicera dig själv förrän din vårdgivare eller personalen på hemofilimottagningen har visat dig hur du ska göra.

Många personer med hämmare lär sig att injicera själva eller att injicera med hjälp av en familjemedlem. När du har lärt dig detta, kommer du att behöva ytterligare injektionsutrustning för CEVENFACTA-satsen, så att du kan behandla dina blödningsepisoder hemma. Se till att samla ihop all nödvändig injektionsutrustning innan du förbereder läkemedlet för injektion. Denna ytterligare injektionsutrustning kommer du att få från hälso- och sjukvårdspersonal (t.ex. apotekspersonal eller personal på hemofilimottagningen).

CEVENFACTA får injiceras på hemofilimottagningen, på vårdgivarens klinik eller hemma. Det är viktigt att påbörja behandling vid första tecken på blödning, för att den ska kunna kontrolleras.

Börja behandla blödningen så tidigt som möjligt, helst inom 2 timmar.

- Vid lindrig eller måttlig blödning (t.ex. i leder, ytlig muskulatur, mjukvävnad och slemhinnor), bör du själv behandla detta så tidigt som möjligt, helst hemma.
- Vid allvarlig blödning (t.ex. blödning som är livshotande eller extremitetshotande [i arm eller ben], blödning som är intrakranial [innanför skallbenet] eller gastrointestinal [i magsäcken eller tarmarna]) bör du kontakta läkare.

Allvarliga blödningar brukar behöva behandlas på sjukhus och en dos CEVENFACTA kan ges på vägen dit.

Behandla inte dig själv längre än 24 timmar utan att rådfråga din läkare.

- Varje gång du använder detta läkemedel bör du tala med din vårdgivare så snart som möjligt.
- Om blödningen inte är under kontroll inom 24 timmar ska du kontakta vårdgivaren eller tillkalla ambulans omedelbart. Då behöver du vanligtvis sjukhusvård.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i **bruksanvisningen** i slutet av denna bipacksedel (avsnitt 7).

Injicera lösningen i en ven under upp till 2 minuter.

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från läkare. Rådfråga läkare om du är osäker.

Dos

Din vårdgivare kommer att berätta hur mycket CEVENFACTA du ska använda och när du ska använda läkemedlet baserat på din vikt, ditt tillstånd och typen av blödning.

Behandling av blödningsepisoder

Behandling med detta läkemedel ska påbörjas så fort en blödning uppstår.

Lindrig och måttlig blödning:

För lindriga till måttliga blödningsepisoder bör behandlingstiden i hemmet inte överstiga 24 timmar. Fortsatt behandling i hemmet efter 24 timmar kan endast övervägas efter kontakt med en hemofilimottagning.

Allvarlig blödning:

Om tecken eller symtom på allvarlig blödning uppkommer i hemmiljö, bör du genast söka läkarvård.

En första dos kan tas på vägen till hemofilimottagningen eller vårdgivarens klinik så att inte behandlingen fördröjs.

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt beskrivning i denna bipacksedel eller enligt anvisningar från din läkare. Rådfråga läkare om du är osäker.

Administreringsätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering och anvisningar för själva administreringen finns i **bruksanvisningen** i slutet av denna bipacksedel (avsnitt 7).

Om du har använt för stor mängd av CEVENFACTA

Om du använder för stor mängd av CEVENFACTA ska du kontakta läkare omedelbart.

Om du har glömt att använda CEVENFACTA

Tala med din läkare om du har glömt att ta CEVENFACTA.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Yrsel
- Huvudvärk
- Obehag vid injektionsstället
- Blåmärke vid injektionsstället
- Högre kroppstemperatur
- Blåmärke efter åtgärd
- Reaktion vid injektionsstället

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur CEVENFACTA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.
Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

CEVENFACTA får endast beredas med hjälp av det material som ingår i satsen.

När produkten är färdigberedd måste den förvaras i injektionsflaskan och ges inom 4 timmar. All oanvänd lösning ska kastas 4 timmar efter att den har beretts.

Använd inte detta läkemedel om du märker att vätskan innehåller partiklar eller om den är grumlig efter att den har blandats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rekombinant koagulationsfaktor VIIa (eptakog beta (aktiverad))
 - Övriga hjälpämnen är:
 - Pulver: argininhydroklorid, isoleucin, natriumcitrat (dihydrat), glycin, lysinhydroklorid, polysorbat 80, saltsyra (för pH-justering).
 - Vätska: vatten för injektionsvätskor.
- Se avsnitt 2 ”CEVENFACTA innehåller natrium”.

Pulvret till injektionsvätska, lösning, innehåller: 1 mg/injektionsflaska (motsvarande 45 kIE/injektionsflaska), 2 mg/injektionsflaska (motsvarande 90 kIE/injektionsflaska), 5 mg/injektionsflaska (motsvarande 225 kIE/injektionsflaska).

Efter beredning är lösningens koncentration cirka 1 mg/ml (4 kIE/ml) eptakog beta (aktiverad). 1 kIE är lika med 1 000 IE (internationella enheter).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Injektionsflaskan med pulver innehåller ett vitt till benvitt frystorkat pulver och den förfyllda sprutan med vätska innehåller en klar och färglös lösning. Den färdigberedda lösningen ska vara klar till något ogenomskinlig.

Varje CEVENFACTA-förpackning innehåller:

- 1 injektionsflaska av glas med pulver till injektionsvätska, lösning
- 1 steril adapter för injektionsflaska, försedd med ett 5 µm-filter, för beredning
- 1 förfylld spruta med vatten för injektionsvätskor
- 1 kolvstång och backstopp

Förpackningsstorlekar: 1 mg (45 kIE), 2 mg (90 kIE) och 5 mg (225 kIE).

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

BRUKSANVISNING:

LÄS DESSA ANVISNINGAR NOGA INNAN DU BÖRJAR ANVÄNDA CEVENFACTA

CEVENFACTA levereras i form av ett pulver. Före injektionen måste det blandas (beredas) i vätskan som finns i sprutan. Vätskan är vatten för injektionsvätskor. Det färdigberedda CEVENFACTA måste injiceras i en ven (endast intravenös användning).

Denna sats innehåller den utrustning du behöver för att bereda läkemedlet. Ytterligare material behövs för att injicera läkemedlet efter beredningen. Detta material får du av din hälso- och sjukvårdspersonal (t.ex. apotekspersonal eller personal på hemofilimottagningen).

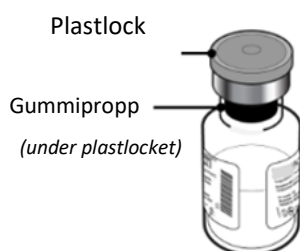
Din läkare eller din sjuksköterska kommer att visa dig och/eller din vårdgivare hur CEVENFACTA ska blandas och injiceras. Använd inte denna sats innan din vårdgivare eller personal på hemofilimottagningen har visat dig hur du ska använda den.

Använd en teknik så att läkemedlet hålls rent och bakteriefritt (aseptisk teknik) när du blandar och injicerar det.

Din CEVENFACTA-sats innehåller:

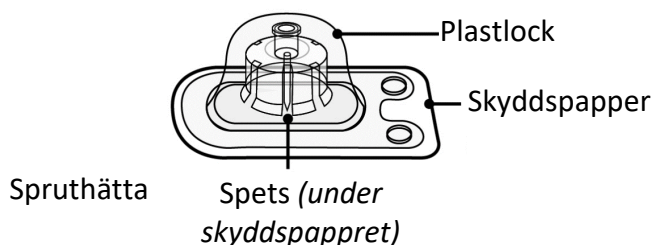
- 1 injektionsflaska av glas med pulver till injektionsvätska, lösning
- 1 steril adapter för injektionsflaska, försedd med ett 5 µm-filter, för beredning
- 1 förfylld spruta med vatten för injektionsvätskor
- 1 kolvstång och backstopp

Pulverflaska

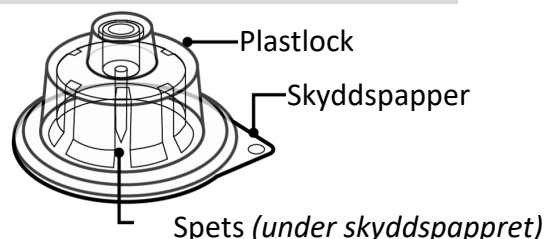


Adaptrar för injektionsflaskor* och förpackningar

Adapter för injektionsflaska med 1 mg och 2 mg



Adapter för injektionsflaska med 5 mg

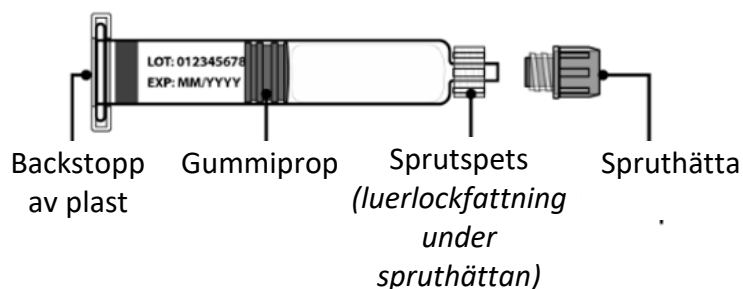


***OBS: Din CEVENFACTA-sats innehåller endast en adapter för injektionsflaska.**

Sprutans kolvstång

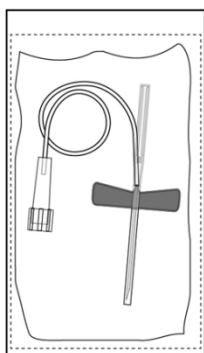


Förfylld spruta med vätska



Du behöver även en steril injektionssats (slang med butterflynål), en steril plastspruta, sterila alkoholsvabbar och en behållare för stickande/skärande avfall enligt gällande lokala bestämmelser och standarder. **Detta material medföljer inte CEVENFACTA-förpackningen.** Detta ytterligare material får du av hälso- och sjukvårdspersonal (t.ex. apotekspersonal eller personal på hemofilimottagningen).

Infusionsset



Plastspruta



Alkoholsvabb



Behållare för stickande/skärande avfall



1) Samla ihop utrustningen och förbered injektionsflaskan

- Ta fram det antal CEVENFACTA-satser du behöver för att få hela den föreskrivna dosen samt en steril injektionssats (medföljer ej) och en alkoholsvabb (medföljer ej).

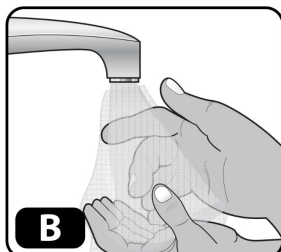
Använd inte satsen om säkerhetsförseglingen har brutits eller om du misstänker att satsen är kontaminerad. Använd istället en ny sats.

- Kontrollera utgångsdatumet på sidan av satsen (**Fig. A**).

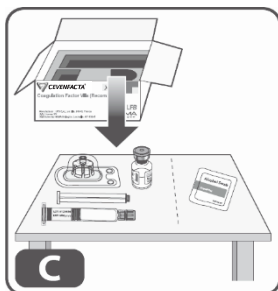
Använd inte om utgångsdatumet har passerats.



- Kontrollera namn, styrka och färg på förpackningen för att försäkra dig om att den innehåller rätt produkt (1 mg-förpackningen är gul, 2 mg-förpackningen är grön och 5 mg-förpackningen är violett).
- Rengör en plan yta innan du påbörjar beredningen av CEVENFACTA.
- Tvätta händerna med tvål och vatten och torka med en ren handduk eller låt dem lufttorka (**Fig. B**).



- Ta ut innehållet ur en sats och ta fram en alkoholsvabb. Placera alla produkter på en ren yta (**Fig. C**).



- Inspektera allt innehåll från satsen. Se till att varje injektionsflaska har en spruta med matchande färg.

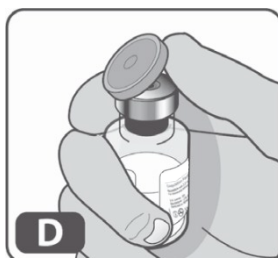
Använd inte innehållet om det har tappats eller om det är skadat. Använd istället en ny sats.

- Om injektionsflaskan och den förfyllda sprutan inte redan är rumstempererade ska du låta dem uppnå rumstemperatur. Det kan du göra genom att hålla dem i händerna tills de känns lika varma som händerna.

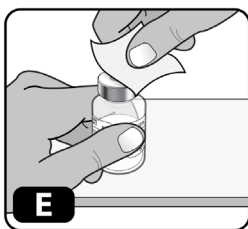
Använd inte något annat sätt för att värma injektionsflaskan och den förfyllda sprutan.

- Ta av plastlocket från injektionsflaskan (**Fig D**).

Om plastlocket sitter löst eller saknas ska du inte använda injektionsflaskan.



- Torka av gummiproppen med en alkoholsvabb (**Fig. E**) och låt den lufttorka i några sekunder så att den är så bakteriefri som möjligt.

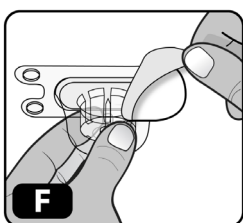


- Efter rengöringen med svabben, **ska du inte röra gummiproppen med fingrarna och inte heller låta den vidröra andra föremål** innan du sätter på adaptern, eftersom bakterier kan överföras.

2) Sätta på adaptern

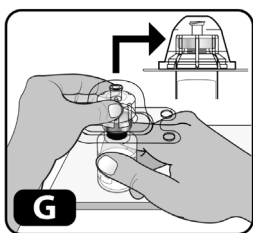
- Dra av skyddspappret från adapter-förpackningen (**Fig. F**).

Om skyddspappret inte sluter helt tätt eller är trasigt ska adaptern inte användas.

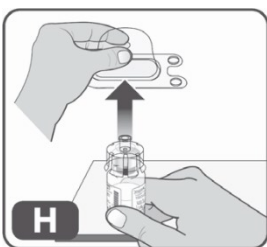


Ta inte ut adaptern ur skyddshöljet med fingrarna. Om du rör vid adaptorns spets kan du överföra bakterier från dina fingrar till spetsen.

- Ställ injektionsflaskan på en ren och plan yta och håll i den med den ena handen. Håll plastlocket (med adaptern inuti) med den andra handen precis ovanför injektionsflaskan, så att adaptorns spets är i linje med den grå gummiproppens mitt.
- Tryck plastlocket nedåt med en bestämd rörelse så att adaptorns spets går igenom injektionsflaskans gummipropp (du kanske hör hur den snäpper fast) (**Fig. G**).



- Kläm ihop plastlocket lite lätt och lyft loss det från adaptern (**Fig. H**).



Rör inte adaptorns fattning när du har tagit bort plastlocket, så att du inte överför några bakterier med fingrarna.

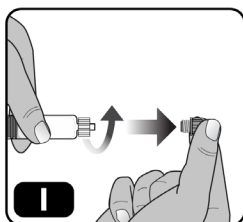
OBS: Även om 5 mg-adaptorn inte sitter helt plant mot injektionsflaskan är den helt funktionsduglig. Som tidigare nämnts, innehåller din CEVENFACTA-sats endast en adapter för injektionsflaskan; det är just denna som passar injektionsflaskan i satsen.

3) Sätt fast den förfyllda sprutan och installera kolvstången

- Ta av spruthättan från den förfyllda sprutan genom att hålla i sprutcyllindern med den ena handen och skruva loss spruthättan med den andra handen (vrid åt vänster) (**Fig. I**).

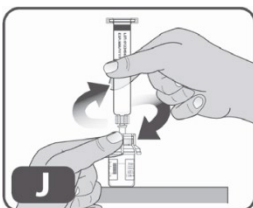
Rör inte sprutspetsen under spruthättan, så att du inte överför några bakterier med fingrarna.

Använd inte den förfyllda sprutan om spruthättan sitter löst eller saknas.

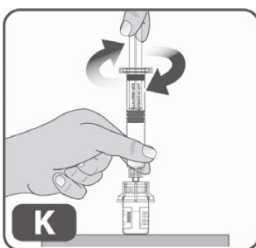


- Håll i adaptorns kanter och skruva på den förfyllda sprutan några gånger (vrid åt höger) tills den börjar sitta åt (**Fig. J**).

Var försiktig så att du inte drar åt för hårt, eftersom du ska kunna ta bort sprutan senare.



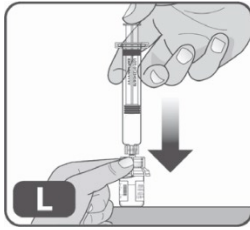
- Fäst kolvstången på sprutan genom att hålla kolvstångens breda ände med den ena handen och sprutcyllindern med den andra handen.
- Stoppa in kolvstången i sprutan, skruva sedan några gånger (vrid åt höger), så att kolvstången sätts fast i den grå gummiproppen i sprutan (**Fig. K**).



4) Blanda läkemedlet i injektionsflaskan

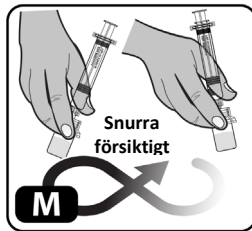
- Tryck mycket långsamt ner kolvstången i botten på sprutan, så att all vätska överförs från sprutan till injektionsflaskan (**Fig. L**).

Tryck inte för snabbt, eftersom detta kan resultera i kraftig skumbildning och mycket luft i injektionsflaskan.



- Snurra försiktigt injektionsflaskan eller rulla den mellan händerna tills allt pulver har lösts upp (**Fig. M**).

Skaka inte injektionsflaskan, eftersom detta leder till skumbildning.



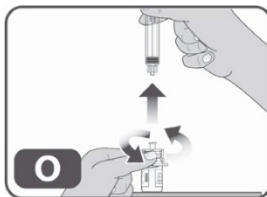
- Kontrollera den blandade lösningen (**Fig. N**). Den ska vara klar till något ogenomskinlig. Allt pulver ska ha lösts upp; inga partiklar ska synas i lösningen.

Använd inte detta läkemedel om vätskan innehåller partiklar eller om den är grumlig efter att den har blandats. Börja i så fall om med en ny sats.



5) Ta bort den tomma sprutan från adaptorn

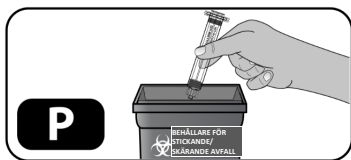
- Skruva loss sprutan från adaptorn (vrid åt vänster), utan att dra tillbaka läkemedlet i sprutan, tills den har lossnat helt (**Fig. O**).



- Kasta den tomma sprutan i en godkänd behållare för stickande/skärande avfall (**Fig. P**).

Ta inte av adaptorn.

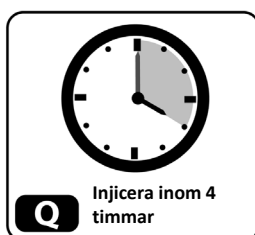
Rör inte adaptorns luerlockfattning. Om du rör denna fattning, kan du överföra bakterier från dina fingrar.



6) Blanda fler injektionsflaskor och injicera dosen

- Om det krävs mer än en injektionsflaska för din dos, upprepa ovanstående steg med ytterligare satser tills du har berett den dos du behöver.
- Dra upp det flytande läkemedlet från injektionsflaskan/-flaskorna med en steril spruta från ett apotek. Sprutan ska vara tillräckligt stor för att rymma den föreskrivna dosen.
- CEVENFACTA måste administreras inom 4 timmar efter beredningen (**Fig. Q**).

Ska inte användas om det har gått över 4 timmar sedan beredningen.



- CEVENFACTA kan ges som en injektion i en ven under upp till 2 minuter, enligt din vårdgivares anvisningar.

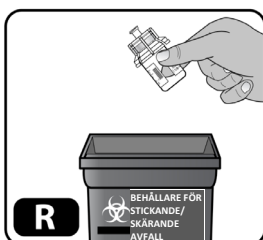
7) Tomma läkemedelsflaskor ska kastas.

- Efter beredning och injektion ska injektionsflaskan (med adaptern på), injektionssprutan och allt annat avfall kasseras på ett säkert sätt i en godkänd behållare för stickande/skärande avfall (**Fig. R**).

Det ska inte kastas bland hushållsavfall.

Ta inte isär injektionsflaskan och adaptern innan de kasseras.

Återanvänd inte några komponenter från satsen.



Behållaren för stickande/skärande avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förvaring

CEVENFACTA levereras i en sats som ska förvaras i rumstemperatur (under 30 °C).

Ta inte fram satsens innehåll förrän det ska användas.

Färdigberedd CEVENFACTA-lösning får ej frysas eller förvaras i spruta.

Färdigberedd CEVENFACTA-lösning ska skyddas mot direkt ljus.

Viktig information

CEVENFACTA är endast avsett att injiceras i en ven (intravenös administrering). Det får inte injiceras på något annat sätt, som till exempel under huden (subkutant) eller i en muskel (intramuskulärt).

Vid eventuella problem ska du kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.