

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
CEVENFACTA 2 mg (90 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
CEVENFACTA 5 mg (225 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 1 mg eptacog bèta (geactiveerd) (45 KIE/injectieflacon) overeenkomstig een concentratie van ongeveer 1 mg/ml (45 KIE/ml) na reconstitutie met 1,1 ml water voor injectie.

CEVENFACTA 2 mg (90 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 2 mg eptacog bèta (geactiveerd) (90 KIE/injectieflacon) overeenkomstig een concentratie van ongeveer 1 mg/ml (45 KIE/ml) na reconstitutie met 2,2 ml water voor injectie.

CEVENFACTA 5 mg (225 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 5 mg eptacog bèta (geactiveerd) (225 KIE/injectieflacon) overeenkomstig een concentratie van ongeveer 1 mg/ml (45 KIE/ml) na reconstitutie met 5,2 ml water voor injectie.

De sterkte (IE) is bepaald met een stollingsproef. 1 KIE stemt overeen met 1.000 IE (Internationale Eenheden).

Eptacog bèta (geactiveerd) is een recombinante stollingsfactor VIIa (rFVIIa) met een molecuulmassa van ongeveer 50.000 dalton geproduceerd uit konijnenmelk door recombinante DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder.
Oplosmiddel: heldere en kleurloze oplossing.

De oplossing heeft een pH van ongeveer 6. De osmolaliteit is ongeveer 290 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CEVENFACTA is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) voor de behandeling van bloedingsepisodes en voor de preventie van bloedingen na een operatie of invasieve procedure in de volgende patiëntengroepen:

- patiënten met congenitale hemofilie met hoog-responsieve remmers voor stollingsfactoren VIII of IX (d.w.z. ≥ 5 Bethesda-eenheden (BE));
- patiënten met congenitale hemofilie met een lage titer aan remmers (BE<5), maar met een naar verwachting hoge anamnestiche respons bij toediening van factor VIII of factor IX of resistentie tegen hogere doseringen van FVIII of FIX.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet gestart en toegediend worden onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van hemofilie en/of bloedingsstoornissen.

Dosering

De dosis en behandelingsduur hangen af van de locatie en ernst van de bloeding of het type operatie/procedure, de behoefte aan dringende hemostase, de frequentie van toediening en de bekende responsiviteit van de patiënt op FVIIa-houdende ‘bypassing agents’ tijdens eerdere bloedingsvoorvallen.

De laboratoriumresultaten voor coagulatie (protrombinetijd (PTT)/international normalised ratio (INR), geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), FVII coagulatie-activiteit (stollingstijd) (FVII:C)) correleren niet noodzakelijk met de hemostatische werkzaamheid van dit geneesmiddel of zijn een voorspellende waarde ervan.

De dosis, frequentie, en duur van de behandeling met CEVENFACTA moeten gebaseerd worden op de klinische reactie van de patiënt en de evaluatie van de hemostase.

De maximaal verdraagbare doses zijn niet bepaald voor dit geneesmiddel en cumulatieve dagelijkse doses hoger dan 1.025 µg/kg zijn niet onderzocht.

Behandeling van bloedingsepisodes

De behandeling met dit geneesmiddel moet gestart worden zodra een bloedingsvoorval zich voordoet.

De aanbevolen begin dosis moet aangepast worden op basis van de criteria verstrekt in Tabel 1.

Voor lichte tot matige bloedingsepisodes mag de duur van de thuisbehandeling niet langer zijn dan 24 uur. Alleen na consultatie met het behandelingscentrum voor hemofilie kan een verdere thuisbehandeling overwogen worden.

Als klachten of symptomen van ernstige bloeding thuis optreden, moeten de patiënten onmiddellijk medische hulp inroepen. Om intussen elke vertraging van de behandeling te vermijden, kan een aanvangsdosis thuis worden toegediend.

In alle gevallen waar geen adequate hemostatische respons wordt bereikt (d.w.z. binnen 24 uur na de eerste toediening van CEVENFACTA voor lichte en matige bloedingsepisodes), moeten alternatieve therapieën overwogen worden.

Tabel 1: Dosering voor de behandeling van bloedingsepisodes

Type bloeding	Aanbevolen doseringsschema	Behandelingsduur
Licht en matig Gewrichten, oppervlakkige	75 µg/kg om de 3 uur tot hemostase wordt bereikt. of	Houd de behandeling vol ter ondersteuning van het genezingsproces en ter

spieren, weke delen en slijmvliezen.	<p>Begin dosis van 225 µg/kg. Als er geen hemostase wordt bereikt binnen 9 uur, kunnen er zo nodig om de 3 uur nog eens doses van 75 µg/kg worden toegediend om hemostase te bereiken.</p> <p>De volgende factoren moet overwogen worden bij de keuze van de begin dosis van dit geneesmiddel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • de ernst en locatie van de bloeding en behoefte aan dringende hemostase • frequentie van toediening • bekende responsiviteit van de patiënt op FVIIa-houdende 'bypassing agents' tijdens eerdere bloedingsvoorvallen 	<p>preventie van herhaalde bloedingen na hemostase om de hemostatische plug in stand te houden.</p> <p>De locatie en ernst van bloeding moeten de behandelingsduur bepalen.</p>
Ernstig Levens- of ledemaatbedreigende bloeding, iliopsoas en diepe spier met neurovasculair letsel, retroperitoneaal, intracraniaal of gastro-intestinaal.	<p>225 µg/kg bij aanvang, zo nodig 6 uur later gevolgd door 75 µg/kg om de 2 uur tot hemostase is bereikt.</p> <p>Latere doseringen:</p> <p>Na het bereiken van hemostase moet de beslissing voor de dosering gebaseerd worden op de klinische evaluatie en het type bloeding, rekening houdend met de relevante waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (zie rubriek 4.4).</p>	<p>Houd de behandeling vol ter ondersteuning van het genezingsproces en om herhaalde bloedingen te voorkomen.</p> <p>De locatie en ernst van de bloeding en het gebruik van andere procoagulante therapieën moeten de behandelingsduur bepalen.</p>

Er was slechts beperkte ervaring met ernstige bloedingen in de klinische studie PerSept 1.

Preventie van bloedingen bij chirurgische ingrepen of invasieve procedures

De dosering van CEVENFACTA voor de preventie van bloedingen bij chirurgische ingrepen of invasieve procedures (perioperatieve behandeling) wordt weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2: Dosering voor perioperatief bloedingsbeheer

Type chirurgische procedure	Aanbevolen doseringsschema	Behandelingsduur
Licht Onder andere ongecompliceerde tandextractie, perifere invoering van een centrale katheter, plaatsing van een Port-a-Cath enz.	<p>Begin dosis: 75 µg/kg onmiddellijk vóór de operatie of het begin van de invasieve procedure; dan</p> <p>Volgende doses: 75 µg/kg om de 2 uur gedurende de eerste 48 uur na de startdosis.</p>	<p>De meeste lichte procedures vereisen 48 uur behandeling om hemostase te bereiken.</p> <p>Naar het oordeel van de clinicus kan dit geneesmiddel minder vaak dan om de 2 uur en/of minder lang dan 48 uur worden toegediend.</p>
Zwaar	Preoperatieve en operatieve doses:	Dit geneesmiddel moet toegediend worden

	<p>200 µg/kg onmiddellijk vóór de operatie, gevolgd door 75 µg/kg om de 2 uur voor de duur van de operatie</p> <p>De volgende postoperatieve doses kunnen toegediend worden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eerste 48 uur: 75 µg/kg om de 2 uur • dag 3-4: 75 µg/kg om de 2 tot 4 uur • dag 5-6: 75 µg/kg om de 2 tot 6 uur • dag 7-10: 75 µg/kg om de 2 tot 8 uur • vanaf dag 11: 75 µg/kg om de 2 tot 12 uur <p>De dosis en toedieningsintervallen kunnen aangepast worden door de zorgverlener op basis van de klinische evaluatie en bekende responsiviteit van de patiënt op FVIIa-bevattende 'bypassing agents'.</p> <p>Na de operatie is CEVENFACTA (75 µg/kg) ook aanbevolen vóór de verwijdering van drains of hechtingen of fysiotherapie.</p>	<p>gedurende minstens 5 postoperatieve dagen (120 uur) en zo lang als noodzakelijk om hemostase te bereiken en de wondgenezing te ondersteunen.</p>
--	--	---

Nauwlettende opvolging is belangrijk voor de vroege detectie van mogelijke postoperatieve bloedingsvoorvallen die een aanpassing vereisen van de toedieningsintervallen.

Speciale populatie

Het toedieningsschema bij oudere patiënten en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is nog niet bepaald (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van CEVENFACTA bij kinderen in de leeftijd van <12 jaar is niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8 en 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

In lijn met aanbevelingen van het Europees Geneesmiddelenbureau, is er geen relevante toepassing van CEVENFACTA bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 6 maanden voor de indicatie congenitale hemofilie.

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. Dien de oplossing toe als een intraveneuze bolusinjectie binnen 2 minuten of korter.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
Overgevoeligheid voor konijnen of konijneneiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Trombose

Er is beperkte informatie over de veiligheid van dit geneesmiddel bij patiënten met een voorgeschiedenis van arteriële of veneuze trombo-embolische aandoeningen, omdat deze patiënten uitgesloten waren van klinisch onderzoek naar CEVENFACTA. Dergelijke reacties zijn gemeld bij klinisch onderzoek en geneesmiddelbewaking na het in de handel brengen met eptacog alfa en aPCC/PCC (geactiveerd of niet-geactiveerd protrombinecomplex).

De volgende patiënten kunnen een hoger risico vertonen op trombo-embolische voorvallen bij gebruik van dit geneesmiddel:

- voorgeschiedenis van congenitale of verworven hemofilie die gelijktijdig worden behandeld met aPCC/PCC of andere hemostatische stoffen (zie rubriek 4.5);
- voorgeschiedenis van atherosclerose, coronairlijden, cerebrovasculaire aandoening, beknellingsletsel, sepsis of trombo-embolie.

Patiënten die dit geneesmiddel krijgen, moeten gemonitord worden op de ontwikkeling van klachten en symptomen van activatie van het stollingsstelsel of trombose. Wanneer door het laboratorium intravasculaire coagulatie of aanwezigheid van klinische trombose bevestigd werd, moet de dosis van dit geneesmiddel verlaagd worden of de behandeling moet stopgezet worden, afhankelijk van de toestand van de patiënt.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties, inclusief anafylaxie, kunnen optreden met dit geneesmiddel. De symptomen kunnen omvatten: netelroos, jeuk, uitslag, moeizame ademhaling, zwelling rond de mond en keel, borstbepklemming, fluitende ademhaling, duizeligheid of flauwvallen, en lage bloeddruk. In het geval van overgevoeligheidsreacties moeten patiënten de behandeling stopzetten en onmiddellijk medische hulp inroepen.

Patiënten met een bekende op IgE-gebaseerde overgevoeligheid voor caseïne kunnen een hoger risico vertonen op overgevoeligheidsreacties. Wanneer er klachten of symptomen van overgevoeligheid optreden, moet de behandeling stopgezet worden. Daaropvolgende behandelingen met dit geneesmiddel moeten dan steunen op een grondige evaluatie van de risico's en voordelen.

Neutraliserende antistoffen

Neutraliserende antistoffen kunnen ontstaan bij gebruik van dit geneesmiddel. Als de behandeling met dit geneesmiddel geen adequate hemostase oplevert, dan moet de ontwikkeling van neutraliserende antistoffen vermoed worden als mogelijke oorzaak en moeten tests uitgevoerd worden zoals klinisch geïndiceerd.

Neutraliserende antistoffen tegen andere factor VIIa-bevattende producten zijn waargenomen bij patiënten met een congenitale deficiëntie in factor VII, een niet goedgekeurde indicatie voor eptacog bèta (geactiveerd).

Oudere patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel zijn nog niet vastgesteld bij oudere patiënten. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel zijn nog niet vastgesteld bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met dit geneesmiddel.

Klinische ervaring met farmacologisch gebruik van andere FVIIa-bevattende producten wijst op een verhoogd risico op trombotische voorvallen bij gelijktijdig gebruik met geactiveerde-protrombinecomplexconcentraten (zie rubriek 4.4).

Op basis van een niet-klinische studie met eptacog alfa is het ook niet aanbevolen om rFVIIa en rFXIII te combineren. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over interacties tussen rFVIIa en rFXIII.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van eptacog bèta (geactiveerd) bij zwangere vrouwen.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van dit geneesmiddel te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of eptacog bèta (geactiveerd) in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen studies verricht voor de evaluatie van de weerslag van eptacog bèta (geactiveerd) op de melkproductie of de aanwezigheid in moedermelk. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met CEVENFACTA moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de mannelijke vruchtbaarheid. Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar bij mensen. Het effect van eptacog bèta (geactiveerd) op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid is dan ook onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het werkzame bestanddeel eptacog bèta (geactiveerd) kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid kan optreden na toediening van het werkzame bestanddeel eptacog bèta (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal kregen 103 patiënten ten minste 1 dosis van eptacog bèta (geactiveerd). De totale veiligheidspopulatie voor de geïntegreerde analyse (zie Tabel 3) omvatte 75 unieke patiënten, in vier klinische onderzoeken, blootgesteld aan 3.418 injecties gedurende in totaal 1.117 behandelingsperiodes. De vaakst gemelde bijwerkingen waren ongemak op de infuusplaats (1,3%), hematoom op de infuusplaats (1,3%), hematoom na verrichting (1,3%), infusiegerelateerde reactie (1,3%), lichaamstemperatuur verhoogd (1,3%), duizeligheid (1,3%) en hoofdpijn (1,3%). Er kregen 28 andere patiënten één enkele intraveneuze bolusdosis van eptacog bèta (geactiveerd) in een vijfde klinische studie (Studie LFB-FVIIA-009-19): een samenvatting van de veiligheidsgegevens uit studie LFB-FVIIA-009-19 wordt later gegeven.

Pediatrische patiënten

Van de 75 patiënten opgenomen in de geïntegreerde veiligheidsanalyse waren er 34 adolescenten en kinderen: 13 (17%) waren <6 jaar, 15 (20%) tussen 6 en 12 jaar oud en 6 (8%) waren < 18 jaar.

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting dezelfde als bij volwassenen.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

In deze rubriek worden de volgende frequentiecategorieën gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3 toont een lijst van de bijwerkingen.

Tabel 3: Bijwerkingen uit samengevoegde klinische onderzoeken

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen (Voorkeursterm)	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Ongemak op de infuusplaats	Vaak
	Hematoom op de infuusplaats	Vaak
Onderzoeken	Lichaamstemperatuur verhoogd	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Hematoom na verrichting	Vaak
	Injectiegerelateerde reactie	Vaak

In studie LFB-FVIIa-009-19 werd geoordeeld dat slechts één lichte episode van hoofdpijn (in de groep met 75 µg/kg) verband hield met eptacog bèta (geactiveerd) en deze was over tegen het einde van het onderzoek. Er waren geen SAE.

Over het geheel gezien veranderden de veiligheidsgegevens van Studie 009-19 het eerder beschreven veiligheidsprofiel van CEVENFACTA niet.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Immunogeniciteit

In de samengevoegde veiligheidsgegevens voor de drie klinische kernonderzoeken van PerSept, hadden 5 van de 60 patiënten een positieve screeningproef voor antistoffen tegen CEVENFACTA bij aanvang (vóór de blootstelling aan dit geneesmiddel) en bij de controlebezoeken. Twee patiënten hadden voorbijgaand antistoffen tegen CEVENFACTA bij een aanvullende confirmatietest voor antistoffen tegen CEVENFACTA; deze werden bevestigd als niet-neutraliserende antistoffen.

Geen enkele patiënt ontwikkelde antistoffen tegen konijnenmelkeiwitten tijdens de behandeling met dit geneesmiddel. Toch is er net als met alle therapeutische proteïnen een kans op immunogeniciteit.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering in klinisch onderzoek. Het toedieningsschema mag niet intentioneel verhoogd worden boven de aanbevolen doses vanwege de afwezigheid van informatie over het mogelijke aanvullende risico.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bloedstillingsfactoren, ATC-code: B02BD08

Werkingsmechanisme

Onder normale omstandigheden is FVIIa de factor die de bloedstolling in gang zet na de interactie met weefselfactor (TF) aan het celoppervlak. Als het complex zich eenmaal heeft gevormd, activeert het voornamelijk factor X tot factor Xa en ook factor IX tot factor IXa. De activatie van factor X tot factor Xa start de gebruikelijke algemene reactieweg van de stillingscascade waarin protrombine wordt geactiveerd tot trombine, en dan fibrinogeen omgezet in fibrine om een hemostatische prop te vormen, waardoor stolselvorming optreedt op de plaats van de bloeding (hemostase). Deze reactie wordt sterk geamplificeerd in aanwezigheid van factor VIII en factor IX.

Bij patiënten met hemofilie A of B zijn de moleculen factor VIII en factor IX afwezig of niet functioneel, wat de amplificatie van de stolling verhindert. Dit leidt tot invaliderende bloedingen die soms levensbedreigend kunnen zijn.

Bij deze patiënten activeert FVIIa de bloedstolling door het natuurlijke “TF-afhankelijke” mechanisme. De therapeutische doses vereist om hemostase te bereiken door gebruik van FVIIa zijn echter veel hoger dan de normale concentratie van FVII(a) in de circulatie. De aanwezigheid van deze supranatuurlijke doses FVIIa induceert twee aanvullende stillingsketens.

Een tweede, “TF-onafhankelijke” stillingsketen leidt net als de “TF-afhankelijke” werking tot de vorming van FXa aan de oppervlakte van geactiveerde bloedplaatjes, zonder dat TF aan FVIIa moet binden op het celoppervlak en de structuur ervan moet veranderen. Bovendien heft het gebruik van hoge doses FVIIa ook de natuurlijke en constante inhibitie op van FVIIa door het FVII zymogeen. In een derde reactieweg concurreert FVIIa met geactiveerd proteïne C (APC) door binding aan de endotheliale proteïne C-receptor (EPCR). FVIIa moduleert de anticoagulatie in dalende richting door de klieving van factor Va, de FXa-cofactor, door het APC te beperken.

Door de combinatie van deze drie reactiewegen kan FVIIa de behoefte aan FVIIIa of FIXa omzeilen en zo de hemostase herstellen bij hun afwezigheid of zelfs in de aanwezigheid van remmers.

Farmacodynamische effecten

Laboratoriumevaluaties van de stolling correleren niet noodzakelijk met de hemostatische werkzaamheid van dit geneesmiddel of zijn een voorspellende waarde ervan.

In de klinische studie in fase 1b heeft dit geneesmiddel een dosis- en concentratie-afhankelijk farmacodynamisch effect vertoond op de het stillingsstelsel, inclusief een verkorting van de aPTT en de PTT, en een toename van de trombinegeneratietest met bloedplaatjes (TGT) en de absolute sterkte van het stolsel (op fibrine gebaseerde trombo-elastometrie).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van dit geneesmiddel werd geëvalueerd in drie klinisch onderzoeken in fase 3 bij in totaal 60 mannelijke patiënten met congenitale hemofilie A of B met remmers. De veiligheid van dit geneesmiddel werd geëvalueerd in deze drie klinische onderzoeken en ook in fase 1b (15 patiënten) en in een aanvullende klinische studie met evaluatie van de PK als primaire doelstelling (28 patiënten), bij in totaal 103 unieke mannelijke patiënten met congenitale hemofilie A of B met remmers.

Werkzaamheid voor de behandeling van bloedingen bij volwassenen en adolescenten:

PerSept 1 was een multicentrische, open, gerandomiseerde, cross-overstudie in fase 3 van twee aanvankelijke toedieningsschema's. De algemene doelstellingen van dit onderzoek waren de evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van twee toedieningsschema's van het geneesmiddel voor de volledige typologie van de ernst van bloedingsepisodes (licht, matig, en ernstig), en de evaluatie van de farmacokinetiek. Volgens het onderzoeksprotocol moesten patiënten ≥ 12 jaar (tot en met 75 jaar) met congenitale hemofilie A of B met remmers van FVIII of FIX (positieve remmertest met BE-drempelwaarde ingesteld op 5) opgenomen worden.

Patiënten die voldeden aan alle inclusiecriteria werden gerandomiseerd om te beginnen met het onderzoek met een behandelingsschema van ofwel 75 $\mu\text{g/kg}$ ofwel 225 $\mu\text{g/kg}$ van dit geneesmiddel. Er werden 27 volwassen en adolescentie patiënten (≥ 12 jaar tot jonger dan 65 jaar) opgenomen en geëvalueerd voor de behandeling van 468 bloedingsepisodes met een mediaan van 12 bloedingsepisodes per patiënt.

De resultaten van een analyse van het percentage van met succes behandelde bloedingsepisodes met een “goede” of “uitstekende” respons (aan de hand van een evaluatieschaal met vier punten), ongeacht de ernst, 12 uur na de initiële toediening van dit geneesmiddel (primair eindpunt voor werkzaamheid) worden weergegeven in Tabel 4. Hierin werden ontbrekende antwoorden verwerkt als falen van de behandeling.

Tabel 4: Proportie bloedingsepisodes met een “goede” of “uitstekende” respons, ongeacht de ernst, 12 uur na de initiële toediening van CEVENFACTA (behandelde populatie) – ontbrekende antwoorden werden verwerkt als falen - studie PerSept 1

	Aanvankelijk toedieningsschema op het moment van de bloedingsepisode		Totaal (N=27)
	75 $\mu\text{g/kg}$ (N=25)	225 $\mu\text{g/kg}$ (N=25)	
Aantal bloedingsepisodes	252	216	468
Aantal succesvol	204 (81,0%)	195 (90,3%)	399 (85,3%)
Aantal gefaald	48 (19,0%)	21 (9,7%)	69 (14,7%)
Proportie geslaagd [95% BI]	0,810 [0,709; 0,910]	0,903 [0,829; 0,977]	0,853 [0,770; 0,935]
p-waarde ¹	<0,001	<0,001	<0,001

Afkorting: BI: = betrouwbaarheidsinterval.

Opmerkingen: Tabel gestratificeerd naar werkelijk toedieningsschema op het moment van de bloedingsepisode. Patiënten die Fase A voltooiden zonder veiligheidsproblemen begonnen aan behandelingsfase B met hetzelfde schema voor CEVENFACTA als waarnaar ze waren gerandomiseerd in fase A (ofwel 75 $\mu\text{g/kg}$ ofwel 225 $\mu\text{g/kg}$). Daarna werden de patiënten om de 12 weken tot het einde van de studie gekruist naar het andere behandelingsschema.

¹ p-waarde van eenzijdige normale approximatietest van $H_0: p \leq 0,55$, waar p het werkelijke percentage is van succesvol behandelde bloedingsepisodes na 12 uur, met een aanpassing voor de correlatie tussen bloedingsepisodes voor een bepaalde patiënt. De test werd uitgevoerd op niveau 0,0125 (aangepast van 0,025 naar 0,0125 om rekening te houden met multipliciteit van de tests).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Programma voor de evaluatie van de werkzaamheid van recombinant factor VII door prospectieve klinische studies)

Bovendien was de evaluatie na 24 uur van de meeste bloedingsepisodes “goed” of “uitstekend”; de respons was 96,7% [93,3%, 100%] en 99,5% [98,6%, 100%] met de respectievelijke schema's van 75 $\mu\text{g/kg}$ en 225 $\mu\text{g/kg}$. De mediane duur tot de evaluatie “goed” of “uitstekend” door de patiënt voor een bloedingsepisode was 5,98 uur voor het schema met 75 $\mu\text{g/kg}$ en 3 uur voor dat met 225 $\mu\text{g/kg}$.

Met betrekking tot geneesmiddelgebruik was een mediaan van 1 en 2 injecties nodig voor de behandeling van een bloedingsepisode met de respectievelijke schema's van 225 en 75 $\mu\text{g/kg}$.

PerSept 2 was een wereldwijde, multicentrische, open, gerandomiseerde, cross-overstudie in fase 3 van twee aanvankelijke toedieningsschema's. De algemene doelstellingen van dit onderzoek waren de evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van twee toedieningsschema's van het geneesmiddel

voor de volledige typologie van de ernst van bloedingsepisodes (licht, matig, en ernstig), en de evaluatie van de farmacokinetiek. Het onderzoek omvatte patiënten <12 jaar met congenitale hemofilie A of B met remmers van FVIII of FIX (positieve remmertest met BE-drempelwaarde ingesteld op 5).

Patiënten die voldeden aan alle inclusiecriteria werden gerandomiseerd om te beginnen met het onderzoek met ofwel 75 µg/kg ofwel 225 µg/kg van dit geneesmiddel.

Er werden 25 kinderen (11,3 maanden tot <12 jaar) opgenomen en geëvalueerd voor de behandeling van 549 bloedingsepisodes met een mediaan van 17 bloedingsepisodes per patiënt.

De resultaten van een analyse van het percentage van met succes behandelde bloedingsepisodes met een “goede” of “uitstekende” respons (aan de hand van een evaluatieschaal met vier punten), ongeacht de ernst, 12 uur na de initiële toediening van dit geneesmiddel (primair eindpunt voor werkzaamheid) worden weergegeven in Tabel 5. Hierin werden ontbrekende antwoorden verwerkt als falen van de behandeling.

Tabel 5: Proportie bloedingsepisodes met een “goede” of “uitstekende” respons, ongeacht de ernst, 12 uur na de initiële toediening van CEVENFACTA (behandelde populatie) – studie PerSept 2

	Aanvankelijk toedieningsschema op het moment van de bloedingsepisode		Totaal (N=25)
	75 µg/kg (N=23)	225 µg/kg (N)	
Aantal bloedingsepisodes	239	310	549
Aantal succesvol	158 (66,1%)	190 (61,3%)	348 (63,4%)
Aantal gefaald	81 (33,9%)	120 (38,7%)	201 (36,6%)
Proportie geslaagd [95% BI]	0,661 [0,530; 0,792]	0,613 [0,487; 0,739]	0,634 [0,517; 0,751]
p-waarde ¹	0,048	0,164	0,080

Afkorting: BI: = betrouwbaarheidsinterval.

Opmerkingen: Tabel gestratificeerd naar werkelijk behandelingsschema op het moment van de bloedingsepisode. Patiënten die Fase A voltooiden zonder veiligheidsproblemen begonnen aan behandelingsfase B met hetzelfde behandelingsschema als waarnaar ze waren gerandomiseerd in fase A (ofwel 75 µg/kg ofwel 225 µg/kg). Daarna werden de patiënten om de 12 weken tot het einde van de studie gekruist naar het andere behandelingsschema.

¹ p-waarde van eenzijdige normale approximatietest van $H_0: p \leq 0,55$, waar p het werkelijke percentage is van succesvol behandelde lichte/matige/ernstige bloedingsepisodes na 12 uur, met een aanpassing voor de correlatie tussen bloedingsepisodes voor een bepaalde patiënt. De test werd uitgevoerd op niveau 0,0125 (aangepast van 0,025 naar 0,0125 om rekening te houden met multipliciteit van de tests).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Programma voor de evaluatie van de werkzaamheid van recombinant factor VII door prospectieve klinische studies)

De werkzaamheidsresultaten worden niet overtuigend geacht voor PerSept 2: het primair eindpunt voor werkzaamheid werd niet gehaald (dus het objectieve prestatie criterium (OPC) werd niet overschreden). Zie rubriek 4.2.

Werkzaamheid voor de preventie van bloedingen bij operaties en invasieve procedures:

PerSept 3 was een multicentrische, open, eenarmige studie in fase 3 ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij patiënten vanaf ≥ 6 maanden tot ≤ 75 jaar, met hemofilie A of B met remmers tegen FVIII of FIX (positieve remmertest met BE-drempelwaarde ingesteld op 5), en voor wie een electieve chirurgie of een andere invasieve procedure gepland was. Er werden 12 patiënten gerekruteerd voor het onderzoek (6 in de groep voor een kleine operatie en 6 in de groep voor een zware operatie).

Voor een zware chirurgische/invasieve procedure werd de behandeling toegediend met een initiële intraveneuze bolusinjectie van 200 µg/kg gedurende ≤ 2 minuten onmiddellijk vóór de chirurgische incisie of de aanvang van de invasieve procedure. Voor een lichte electieve chirurgische/invasieve

procedure werd dit geneesmiddel toegediend met een initiële intraveneuze bolusinjectie van 75 µg/kg gedurende ≤2 minuten onmiddellijk vóór de chirurgische incisie of de aanvang van een invasieve procedure. Voor zowel lichte als zware procedures werd de toediening herhaald met een frequentie van minstens 2 uur in een dosis van 75 µg/kg tijdens en na de chirurgische/invasieve procedure. De mediane blootstellingsduur was 18 dagen (zware procedures) en 2,2 dagen (lichte procedures).

Het primair werkzaamheidseindpunt was het percentage chirurgische of andere invasieve procedures met een “goede” of “uitstekende” respons op de behandeling 48 (±4) uur na de laatste toediening van dit geneesmiddel, zoals geëvalueerd door de onderzoeksarts. Deze evaluatie was gebaseerd op de totaliteit van de evaluaties uitgevoerd bij de patiënt op elk tijdstip, rekening houdend met de peroperatieve hemostatische evaluatie van de chirurg, het aantal (interventies voor) bloedingsepisodes, secretie, bloedtransfusies, en de gebruikte hoeveelheid geneesmiddel. De primaire analyse was gebaseerd op niet ontbrekende evaluaties.

Zes volwassenen (tot 56 jaar oud) en 6 pediatrie patiënten (1 adolescent (14 jaar oud) en 5 kinderen (2 tot 9 jaar oud)) kregen dit geneesmiddel voor in totaal 12 invasieve procedures, waaronder 6 zware en 6 lichte. Vier patiënten die eerder hadden deelgenomen aan PerSept 1 (2 patiënten) en PerSept 2 (2 patiënten) werden opgenomen in PerSept 3.

Van de 12 chirurgische procedures werd voor 9 (81,8%) procedures door de onderzoeksarts geoordeeld dat ze succesvol waren behandeld (“goede” of “uitstekende” respons) op 48 uur na de laatste toediening van dit geneesmiddel. Er waren 2 (18,2%) mislukte behandelingen (“slechte” respons), en 1 evaluatie ontbrak vanwege stopzetting van het onderzoek (intrekking van toestemming) vóór de evaluatie na 48 uur.

De 2 mislukte behandelingen (“slechte” respons) waren in de groep met zware chirurgie. De respons van één van hen werd beoordeeld als “slecht” vanwege stopzetting van het onderzoek als gevolg van een TEAE die leidde tot de dood (postoperatief hematoom binnen 2 dagen na de laatste dosis van dit geneesmiddel met antihemorragische noodbehandeling binnen 52 uur na de laatste dosis van dit geneesmiddel): Dit was een patiënt die 1 dag na toediening van geneesmiddelen een postoperatief hematoom ontwikkelde, vervolgens 3 dagen na toediening van het geneesmiddel een ernstige gastro-intestinale bloeding en ernstige anemie door bloedverlies, wat heeft geleid tot de dood op dezelfde dag. Voor de gastro-intestinale bloedingen en anemie door bloedverlies werd initieel het verband met het onderzoeksgeneesmiddel gemeld als onwaarschijnlijk en daarna veranderd naar waarschijnlijk door de onderzoeksarts. Volgens de onafhankelijke datamonitoringscommissie (DMC) en de herevaluatie van de opdrachtgever, werd het oorzakelijke verband tenslotte beoordeeld als “geen verband”. De andere gefaalde behandeling vereiste noodbehandeling postoperatief op Dag 7. Op dit moment werd dat beschouwd als een gefaalde behandeling.

Het peroperatieve hemostatische effect werd geëvalueerd als “uitstekend” of “goed” voor alle 12 lichte en zware operaties. Het gemiddelde geschatte werkelijke peroperatieve bloedverlies was lager dan het gemiddelde maximale voorspelde bloedverlies (voor een patiënt zonder bloedingstoornis die dezelfde procedure ondergaat) voor zowel lichte operaties (2,3 ml reël peroperatief en 4,2 ml maximaal voorspeld) als zware operaties (respectievelijk 270,0 ml en 350,0 ml).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek werd geëvalueerd in de klinische studie LFB-FVIIA-009-19 bij 28 patiënten met hemofilie A, met of zonder remmers tegen FVIII (gemiddelde leeftijd: 37,2 (mediaan 15,1 (spreiding 19-70 jaar)) die één enkele dosis kregen van eptacog bèta (geactiveerd) (hetzij 75 µg/kg, hetzij 225 µg/kg).

Dit geneesmiddel vertoont een farmacokinetisch profiel dat vergelijkbaar is met andere rhFVIIa-producten met een toename in plasmaconcentraties kort na de injectie gevolgd door een bi-exponentieel verval van de maximale concentratie naar de beginwaarde op ongeveer 8-12 uur na de toediening.

De gegevens werden geanalyseerd aan de hand van een niet-compartmentele analyse (NCA). De resultaten van de farmacokinetische analyse na één enkele intraveneuze bolustoediening van hetzij 75 µg/kg, hetzij 225 µg/kg van dit geneesmiddel bij 28 volwassen patiënten worden weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6: Farmacokinetische parameters voor CEVENFACTA (meetkundig gemiddelde [CV%]) bij volwassenen

Parameter (meetkundig gemiddelde (CV%))	C _{max} (ng/ml)	Klaring (l/uur)	V _d (l)	AUC _{0-inf} (ng*uur/ml)	t _{1/2} (uur)
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}= maximale plasmaconcentratie; AUC_{0-inf} = Oppervlakte onder de kromme van tijdstip 0 tot oneindig; t_{1/2}= terminale halfwaardetijd; V_d= distributievolume

De niet-compartmentele analyse wees op een approximatieve dosisproportionaliteit tussen 75 µg/kg en 225 µg/kg van eptacog bèta (geactiveerd), met een meetkundig gemiddelde AUC_{0-inf} en C_{max} die toenamen met respectievelijk factor 3,5 en 3,4 voor dosisverhogingen met een factor 3.

NB: een hogere blootstelling (AUC en C_{max}) werd bij een hoger lichaamsgewicht (vooral relevant voor proefpersonen met obesitas) voor elk van de beschikbare doses (75µg/kg en 225 µg/kg). De gegevens in deze subgroep zijn momenteel weliswaar beperkt, maar de mogelijke doseringsaanbevelingen zullen bijgewerkt worden zodra er voldoende gegevens beschikbaar zullen zijn.

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens voor ouderen: 3 oudere patiënten, uit PK-studie LFB-FVIIA-009-19, werden opgenomen in het klinisch onderzoek, 1 van 70 jaar in de arm op 75 µg/kg als eenmalige intraveneuze dosis, en 2 (de oudste 67 jaar) in de arm op 225 µg/kg als eenmalige intraveneuze dosis.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met nier- en leverstoornissen.

Er werd geen klinisch onderzoek uitgevoerd met dit geneesmiddel voor de evaluatie van de massabalans. Er wordt evenwel verwacht dat het metabolisme verloopt via proteolyse in de lever en uitscheiding in urine en feces (aminozuren) volgens de beschikbare literatuur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Alle bevindingen uit het preklinische veiligheidsprogramma hielden verband met het farmacologische effect van rFVIIa.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Argininehydrochloride
Isoleucine
Trinatriumcitraatdihydraat
Glycine
Lysinehydrochloride
Polysorbaat 80
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)

Oplosmiddel

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie moet het product bewaard worden in de injectieflacon en toegediend worden binnen 4 uur. Al de ongebruikte oplossing moet 4 uur na reconstitutie worden vernietigd.

Voor meer informatie over instructies voor reconstitutie: zie ook rubriek 6.6.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor toediening

Elke verpakking bevat:

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

- 1 glazen injectieflacon met poeder (1 mg) voor oplossing voor injectie,
- 1 steriele injectieflaconadapter voor reconstitutie voorzien van een 5 µm filter,
- 1 voorgevulde spuit met water voor injectie (1,1 ml),
- 1 zuiger, en een backstop.

CEVENFACTA 2 mg (90 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

- 1 glazen injectieflacon met poeder (2 mg) voor oplossing voor injectie,
- 1 steriele injectieflaconadapter voor reconstitutie voorzien van een 5 µm filter,
- 1 voorgevulde spuit met water voor injectie (2,2 ml),
- 1 zuiger, en een backstop.

CEVENFACTA 5 mg (225 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

- 1 glazen injectieflacon met poeder (5 mg) voor oplossing voor injectie,
- 1 steriele injectieflaconadapter voor reconstitutie voorzien van een 5 µm filter,
- 1 voorgevulde spuit met water voor injectie (5,2 ml),
- 1 zuiger, en een backstop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

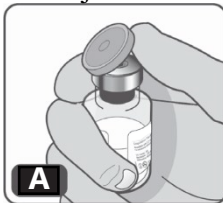
Na reconstitutie met de meegeleverde set ziet de oplossing eruit als een heldere tot licht troebele kleurloze vloeistof vrij van vreemde partikels.

Het gereconstitueerde geneesmiddel moet visueel gecontroleerd worden op neerslag vóór de toediening. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of neerslag vertonen.

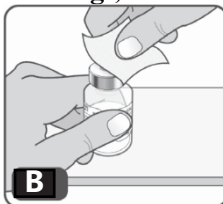
Aanwijzingen voor reconstitutie

Er moeten altijd een aseptische techniek en een vlak werkoppervlak gebruikt worden tijdens de reconstitutieprocedure.

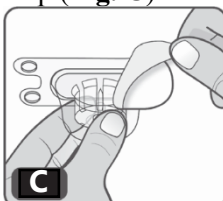
1. De CEVENFACTA poederinjectieflacon en voorgevulde spuit met oplosmiddel moeten op kamertemperatuur (tussen 15°C en 25°C) gebracht zijn op het moment van de reconstitutie.
2. Verwijder de kunststof dop van de injectieflacon (**Fig. A**). Als de dop los zit of ontbreekt, mag u de injectieflacon niet gebruiken.



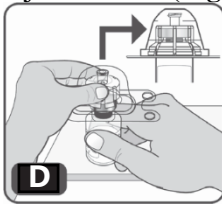
3. Veeg de rubber stop op de injectieflacon af met een alcoholwatje. Laat de alcohol opdrogen. Zorg dat u na het reinigen met de alcohol **de rubber stop niet meer aanraakt met uw vingers en er ook geen andere voorwerpen mee aanraakt tot u de injectieflaconadapter bevestigt, omdat er zo ziektekiemen doorgegeven kunnen worden (Fig. B).**



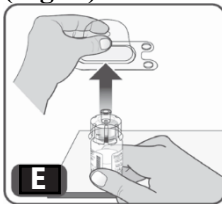
4. Open de verpakking van de injectieflaconadapter door de beschermende papieren folie ervan te verwijderen, zonder de binnenkant aan te raken. Haal de injectieflaconadapter niet uit de verpakking. De prikker van de adapter moet uitgelijnd zijn op het midden van de grijze rubber stop (**Fig. C**).



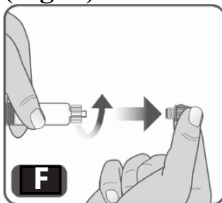
5. Draai de verpakking om. Druk de adapterprikker krachtig door de rubber stop van de injectieflacon (**Fig. D**).



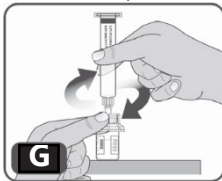
6. Knijp voorzichtig in het kunststof kapje en trek het omhoog om het te verwijderen van de injectieflaconadapter. **Raak de blootgestelde prikker van de injectieflaconadapter niet aan (Fig. E).**



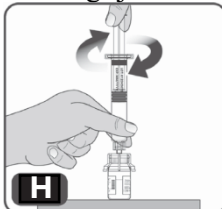
7. Verwijder de kap van de voorgevulde spuit door het lichaam van de spuit met één hand vast te houden en met de andere hand de spuitkap los te schroeven (naar links draaien). **Raak de spuittip niet aan. Gebruik de voorgevulde spuit niet als de spuitkap los zit of ontbreekt (Fig. F).**



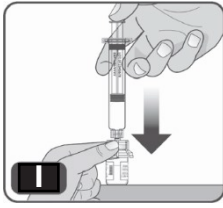
8. Terwijl u de randen van de injectieflaconadapter vasthoudt, schroeft u de voorgevulde spuit erop (een paar slagen naar rechts) tot deze begint vast te zitten. **Let op dat u deze niet te vast aandraait, want u moet de spuit later weer los maken (Fig. G).**



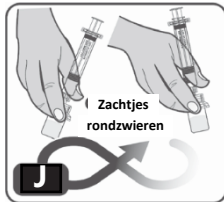
9. Houd de zuiger bij het bovenste brede uiteinde in één hand en het spuitlichaam in uw andere hand. Steek de zuiger in de spuit, en draai dan een paar keer rechtsom zodat de zuiger vast zit aan de grijze rubber stop in de spuit (**Fig. H**).



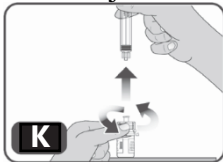
10. Duw de zuiger zeer traag tot de bodem van de spuit, zodat alle vloeistof uit de spuit in de injectieflacon geduwd wordt. **Duw niet te snel, want dan kan er te veel schuim en lucht in de injectieflacon terechtkomen (Fig. I).**



11. Zwenk de injectieflacon zachtjes rond of rol deze tussen de handen tot alle poeder opgelost is. **Schud niet met de injectieflacon, want dan ontstaan er schuim en luchtballen (Fig. J).**



12. Zonder enig geneesmiddel in de spuit op te zuigen, schroeft u de spuit van de injectieflaconadapter (naar links) tot deze helemaal los is. Verwijder de injectieflaconadapter van de injectieflacon (**Fig. K**).



13. Zuig het vloeibare geneesmiddel uit de injectieflacon(s), met een spuit ter beschikking gesteld door uw apotheker die groot genoeg is om uw voorgeschreven dosis te bevatten.

Als uw dosis meer dan één injectieflacon vereist, herhaal de stappen hierboven dan met aanvullende kits tot de vereiste dosis bereikt is.

Instructies voor toediening

Het geneesmiddel moet worden toegediend binnen 4 uur na reconstitutie

Het geneesmiddel kan binnen 2 minuten of minder toegediend worden als intraveneuze infusie.

Instructies voor afvalverwerking

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

Tour W

102 Terrasse Boieldieu, 19ème Étage

92800 Puteaux

Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1664/001

EU/1/22/1664/002

EU/1/22/1664/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN <VOORWAARDELIJKE VERGUNNING> <VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN> MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos (1 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
eptacog bèta (geactiveerd)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

eptacog bèta (geactiveerd) 1 mg/injectieflacon (45 KIE/injectieflacon), 1 mg/ml na reconstitutie

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: argininehydrochloride, isoleucine, trisodiumcitraatdihydraat, glycine, lysinehydrochloride, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH)
Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Elke verpakking bevat:
1 injectieflacon met poeder,
1 spuit met steriel oplosmiddel,
1 zuiger,
1 injectieflaconadapter.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor eenmalige toediening.
Toedienen binnen 4 uur na reconstitutie.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1664/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CEVENFACTA 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon met poeder (1 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
eptacog bèta (geactiveerd)
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Vorgevulde spuit met oplosmiddel (1,1 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor CEVENFACTA 1 mg
water voor injecties
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos (2 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CEVENFACTA 2 mg (90 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

eptacog bèta (geactiveerd)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

eptacog bèta (geactiveerd) 2 mg/injectieflacon (90 KIE/injectieflacon), 1 mg/ml na reconstitutie

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: argininehydrochloride, isoleucine, trisodiumcitraatdihydraat, glycine, lysinehydrochloride, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH)

Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke verpakking bevat:

1 injectieflacon met poeder,

1 spuit met steriel oplosmiddel,

1 zuiger,

1 injectieflaconadapter.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor eenmalige toediening.

Toedienen binnen 4 uur na reconstitutie.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Niet invriezen.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1664/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CEVENFACTA 2 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon met poeder (2 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

CEVENFACTA 2 mg (90 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
eptacog bèta (geactiveerd)
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Vorgevulde spuit met oplosmiddel (2,2 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor CEVENFACTA 2 mg
water voor injectie
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,2 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos (5 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

CEVENFACTA 5 mg (225 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
eptacog bèta (geactiveerd)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

eptacog bèta (geactiveerd) 5 mg/injectieflacon (225 KIE/injectieflacon), 1 mg/ml na reconstitutie

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder: argininehydrochloride, isoleucine, trisodiumcitraatdihydraat, glycine, lysinehydrochloride, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH)
Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Elke verpakking bevat:
1 injectieflacon met poeder,
1 spuit met steriel oplosmiddel,
1 zuiger,
1 injectieflaconadapter.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor eenmalige toediening.
Toedienen binnen 4 uur na reconstitutie.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Niet invriezen.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1664/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CEVENFACTA 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon met poeder (5 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

CEVENFACTA 5 mg (225 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
eptacog bèta (geactiveerd)
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Vorgevulde spuit met oplosmiddel (5,5 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor CEVENFACTA 5 mg
water voor injectie
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5,2 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
CEVENFACTA 2 mg (90 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
CEVENFACTA 5 mg (225 KIE) poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
eptacog bèta (geactiveerd)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is CEVENFACTA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Gebruiksaanwijzing voor CEVENFACTA.

1. Wat is CEVENFACTA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

CEVENFACTA bevat het werkzame bestanddeel eptacog bèta (geactiveerd), een recombinante humane stollingsfactor VIIa (rhFVIIa).

Dit middel wordt gebruikt bij volwassenen en adolescenten (12 jaar of ouder) met aangeboren hemofilie A of B die remmers (antistoffen) hebben aangemaakt. Het wordt gebruikt voor

- de behandeling van bloedingsepisodes,
- de behandeling van bloedingen tijdens operaties.

Hoe werkt dit middel?

Het geneesmiddel werkt door te zorgen dat het bloed stolt op de plaats van de bloeding, wanneer de lichaamseigen stollingsfactoren niet werken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6,
- U bent allergisch voor konijnen of konijneneiwitten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Zorg dat u de arts voordat u begint met de behandeling met dit middel vertelt over de volgende zaken:

- of u een voorgeschiedenis heeft van atherosclerose (vernauwde slagaders door een aandoening), coronairlijden (hartziekte door een vernauwing van de kransslagaders), cerebrovasculaire

aandoening (aandoening van de slagaders naar de hersenen), beknellingsletsels, sepsis (ernstige bloedinfectie) of bloedstolsels;

- of u een hartaandoening, hartfalen, abnormale hartritmes heeft;
- of u eerder al eens bloedstolsels in de longen of een hartoperatie heeft gehad;
- of u een andere medische aandoening heeft of heeft gehad.

Patiënten met een bekende allergie voor caseïne kunnen een hoger risico vertonen op overgevoeligheidsreacties. Wanneer er klachten of verschijnselen van overgevoeligheid optreden, moet de behandeling stopgezet worden en moet u onmiddellijk medische hulp inroepen. De verschijnselen zijn onder andere netelroos (jeukende zwellingen onder de huid), jeuk, uitslag, moeizame ademhaling, zwelling rond de mond en keel, drukkend gevoel op de borst, fluitende ademhaling, duizeligheid of flauwvallen, en lage bloeddruk.

Hoewel de volgende aandoeningen niet werden waargenomen, kunnen ze optreden met dit middel:

- bloedstolsels in slagaders van het hart (wat kan leiden tot een hartaanval of pijn op de borst), in de hersenen (wat kan leiden tot een beroerte), of in de longen of diepe aderen. De verschijnselen zijn onder andere zwelling en pijn in de armen en benen of buik, pijn op de borst, kortademigheid, verlies van gevoel of beweging, en veranderd bewustzijn of spraak.
- overgevoeligheids- of anafylactische reacties. De verschijnselen zijn onder andere netelroos (jeukende zwellingen onder de huid), jeuk, uitslag, moeizame ademhaling, zwelling rond de mond en keel, drukkend gevoel op de borst, fluitende ademhaling, duizeligheid of flauwvallen, en lage bloeddruk.
- remmers (antistoffen) waardoor bloedingsproblemen ontstaan.

Als u één van deze aandoeningen heeft, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Het is belangrijk om de partijnummers van het middel bij te houden. Dus noteer elke keer dat u een nieuwe verpakking van dit middel krijgt de datum en het partijnummer (deze staan op de verpakking na 'Lot') en houd deze informatie bij op een veilige plaats.

Jongeren tot 18 jaar

De waarschuwingen gelden zowel voor volwassenen als voor adolescenten (12 jaar en ouder).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast CEVENFACTA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U moet in de volgende gevallen contact opnemen met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- u gebruikt een andere geactiveerde factor VII, of al of niet geactiveerde of protrombinecomplexconcentraten of heeft deze recent gebruikt,
- u gebruikt factor XIII of heeft deze recent gebruikt,

De combinatie van deze geneesmiddelen met dit middel kan het risico op trombo-embolische voorvallen (vorming van bloedstolsels in de aders) verhogen.

U moet contact opnemen met uw arts voordat u dit middel gebruikt samen met deze geneesmiddelen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Duizeligheid kan zich voordoen na toediening van dit middel. Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines wanneer u duizelig bent.

CEVENFACTA bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling met dit geneesmiddel moet gestart en toegediend worden onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van hemofilie en/of bloedingsstoornissen.

Dit middel wordt geleverd als een poeder dat moet worden bereid met het oplosmiddel en toegediend in een ader (intraveneuze injectie). Zie de gebruiksaanwijzing aan het einde van deze bijsluiter (rubriek 7).

Wanneer moet u zich behandelen?

De injectie van dit geneesmiddel vereist speciale oefening. Probeer de injectie niet zelf toe te dienen, tenzij u van uw zorgverlener of in het hemofiliebehandelingscentrum geleerd heeft hoe u dat moet doen.

Veel mensen met remmers leren om de injectie zelf of met de hulp van een gezinslid toe te dienen. Als u daarin eenmaal geoefend bent, heeft u aanvullende injectie-uitrusting nodig bij de set in de verpakking van dit middel zodat u uw bloedingsepisodes met goed gevolg thuis kunt behandelen. Zorg dat u alle noodzakelijke injectie-uitrusting klaar heeft staan voordat u begint met de bereiding van het geneesmiddel. Deze aanvullende uitrusting voor injectie zal ter beschikking gesteld worden door uw zorgverlener (bijvoorbeeld uw apotheker of hemofiliebehandelingscentrum).

CEVENFACTA kan geïnjecteerd worden in een hemofiliebehandelingscentrum, in de praktijk van uw zorgverlener, of thuis. Het is belangrijk om de behandeling toe te dienen bij de eerste tekenen van een bloeding om deze te stelpen.

Begin zo vroeg mogelijk met de behandeling van een bloeding, bij voorkeur binnen 2 uur.

- Bij licht of matig bloeden (bijvoorbeeld in een gewricht, oppervlakkige spier, weke delen en slijmvlies) moet u zichzelf zo vroeg mogelijk behandelen, in het ideale geval thuis.
- Bij een ernstige bloeding (bijvoorbeeld een levensbedreigende of ledemaatbedreigende bloeding (in een arm of been), bloedingen in het hoofd of het maag-darmkanaal) moet u contact opnemen met uw arts.

Ernstige bloedingen worden gewoonlijk behandeld in het ziekenhuis en u kunt uzelf onderweg al een dosis van dit middel toedienen.

Behandel uzelf niet langer dan 24 uur zonder uw arts te raadplegen.

- Laat het uw zorgverlener elke keer dat u dit geneesmiddel gebruikt zo snel mogelijk weten.
- Als de bloeding niet onder controle is binnen 24 uur, neem dan onmiddellijk contact op met uw zorgverlener of de spoeddiensten. U heeft dan meestal verzorging in een ziekenhuis nodig.

Voor instructies over de reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening verwijzen we naar de **Gebruiksaanwijzing** aan het einde van deze bijsluiter (rubriek 7).

Injecteer de oplossing in uw ader binnen 2 minuten of korter.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosis

Uw zorgverlener zal u vertellen hoeveel van dit middel u moet gebruiken en wanneer, op basis van uw gewicht, aandoening en type bloeding.

Behandeling van bloedingsepisodes

De behandeling met dit geneesmiddel moet gestart worden zodra een bloedingsvoorval zich voordoet.

Lichte en matige bloedingen

Voor lichte tot matige bloedingsepisodes mag de thuisbehandeling niet langer duren dan 24 uur. Na 24 uur mag een verdere thuisbehandeling alleen overwogen worden na consultatie met het behandelingscentrum voor hemofilie.

Ernstige bloedingen

U moet onmiddellijk medische verzorging inroepen als er thuis klachten of verschijnselen van een ernstige bloeding optreden.

Om vertraging van de behandeling te vermijden, kan er een beginnende onderweg naar het hemofiliebehandelingscentrum of de spreekkamer van uw zorgverlener worden toegediend.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Wijze van toediening

Voor instructies over de reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening en over de toediening verwijzen we naar de **Gebruiksaanwijzing** aan het einde van deze bijsluiter (rubriek 7).

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel van dit middel heeft gebruikt, moet u onmiddellijk medisch advies inroepen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u vergeten bent om dit middel te gebruiken, neem dan contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak voorkomende bijwerkingen

(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Duizeligheid
- Hoofdpijn
- Ongemak op de toedieningsplaats
- Bloeduitstorting op de toedieningsplaats
- Verhoogde lichaamstemperatuur
- Bloeduitstorting na een operatie
- Reactie op de injectie

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik voor de reconstitutie van CEVENFACTA alleen het materiaal dat meegeleverd wordt met de kit.

Na reconstitutie moet het product bewaard worden in de injectieflacon en toegediend worden binnen 4 uur.

Al de ongebruikte oplossing moet 4 uur na reconstitutie worden weggegooid.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat de vloeistof deeltjes bevat of troebel is na het mengen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is recombinante stollingsfactor VIIa (eptacog bèta (geactiveerd))
- De andere stoffen zijn in dit middel zijn:
poeder: argininehydrochloride, isoleucine, trinitiumcitraatdihydraat, glycine, lysinehydrochloride, polysorbaat 80, zoutzuur (voor aanpassing van de pH).
oplosmiddel: water voor injectie.
Zie rubriek 2 “CEVENFACTA bevat natrium”.

Het poeder voor oplossing voor injectie bevat: 1 mg/injectieflacon (overeenkomend met 45 KIE/injectieflacon), 2 mg/injectieflacon (overeenkomend met 90 KIE/injectieflacon), 5 mg/injectieflacon (overeenkomend met 225 KIE/injectieflacon).

Na reconstitutie is de concentratie van de oplossing ongeveer 1 mg/ ml (45 KIE/ ml) eptacog bèta (geactiveerd). 1 KIE stemt overeen met 1.000 IE (Internationale Eenheden).

Hoe ziet CEVENFACTA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De injectieflacon met poeder bevat een wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder en de voorgevulde spuit met oplosmiddel bevat een heldere en kleurloze oplossing. De gereconstitueerde oplossing moet helder zijn of licht opaak.

Elke verpakking van dit middel bevat:

- 1 glazen injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie,
- 1 steriele injectieflaconadapter voor reconstitutie voorzien van een 5 µm filter,
- 1 voorgevulde spuit met water voor injecties,
- 1 zuiger, en een backstop.

Verpakkingsgrootten: 1 mg (45 KIE), 2 mg (90 KIE), en 5 mg (225 KIE).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

Tour W
102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage
92800 Puteaux
Frankrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

GEBRUIKSAANWIJZING:

LEES AANDACHTIG DEZE INSTRUCTIES VOORDAT U BEGINT MET HET GEBRUIK VAN CEVENFACTA

Dit middel wordt geleverd als een poeder. Vóór de injectie moet het bereid worden met het oplosmiddel geleverd in de spuit. Het oplosmiddel is water voor injectie. Het gereconstitueerde middel moet in uw ader worden toegediend (alleen voor intraveneus gebruik).

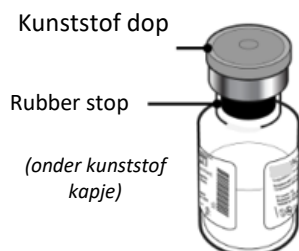
Deze kit bevat de nodige uitrusting voor reconstitutie van dit geneesmiddel. Er zijn aanvullende materialen nodig om het geneesmiddel na reconstitutie te injecteren. Deze materialen zullen ter beschikking gesteld worden door uw zorgverlener (uw apotheker of hemofiliebehandelingscentrum). **Uw arts of verpleegkundige zal u en/of uw mantelzorger tonen hoe u de oplossing bereidt en dit middel injecteert. Gebruik deze kit niet zonder dat u goed heeft geoefend met uw zorgverlener of op het hemofiliebehandelingscentrum.**

Gebruik een schone en steriele (aseptische) techniek voor de bereiding en injectie van dit geneesmiddel.

Uw kit met CEVENFACTA bevat:

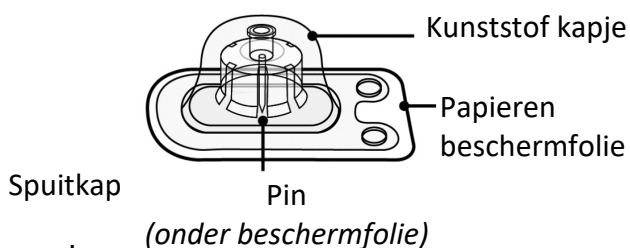
- 1 glazen injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie
- 1 steriele injectieflaconadapter voor reconstitutie voorzien van een 5 µm filter
- 1 voorgevulde spuit met water voor injectie
- 1 zuiger, en een backstop

Injectieflacon met poeder

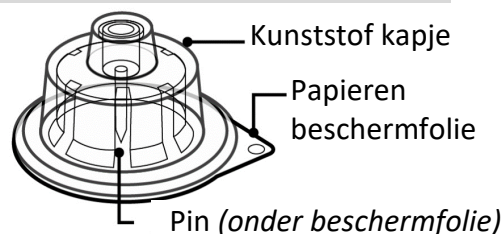


Injectieflaconadapters* en verpakkingen

1mg en 2mg injectieflaconadapters

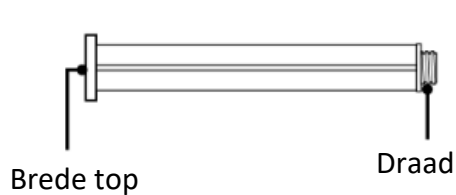


5mg injectieflaconadapter

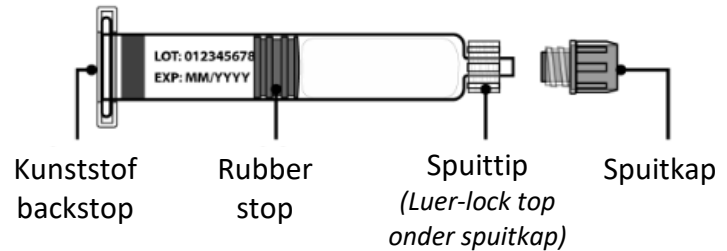


***NB: Uw kit met CEVENFACTA bevat slechts één injectieflaconadapter.**

Zuiger van de spuit

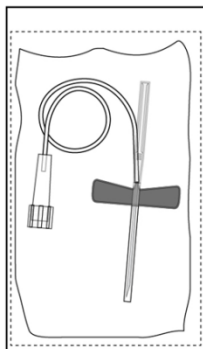


Voorgevulde spuit met oplosmiddel



U heeft ook een steriele injectieset nodig (slangetje en vlindernaald), een steriele kunststof spuit, steriele alcoholdoekjes en een naaldencontainer die voldoet aan de lokale geldende regelgeving en normen. **Deze materialen worden niet meegeleverd in de verpakking van dit middel.** Deze aanvullende materialen zullen ter beschikking gesteld worden door uw zorgverlener (uw apotheker of hemofiliebehandelingscentrum).

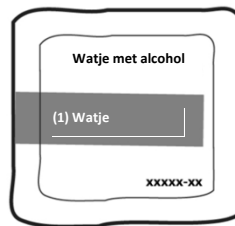
Infuusset



Kunststof spuit



Watje met alcohol



Naaldencontainer



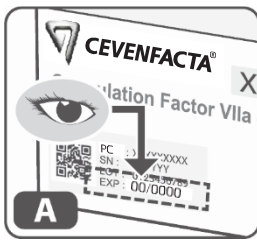
1) Klaarzetten van de benodigdheden en klaarmaken van de injectieflacon

- Neem het nodige aantal kits voor uw voorgeschreven dosis, een steriele injectieset (niet meegeleverd) en een watje met alcohol (niet meegeleverd).

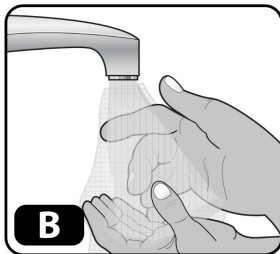
Gebruik de kit niet als het zegel verbroken is of als u vermoedt dat de kit verontreinigd is. Gebruik dan een nieuwe kit.

- Controleer de vervaldatum op de zijkant van de kit (**Fig. A**).

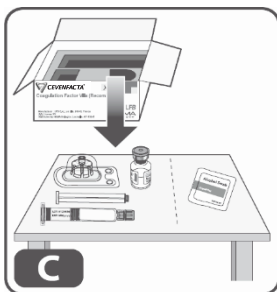
Niet gebruiken indien de vervaldatum verlopen is.



- Controleer de naam, sterkte en kleur van de verpakking om zeker te zijn dat dit het juiste product bevat (geel voor de verpakking met 1 mg, groen voor de verpakking met 2 mg en paars voor de verpakking met 5 mg).
- Reinig een vlak werkblad voordat u begint met de reconstitutie van dit middel.
- Was uw handen met water en zeep en droog ze af met een schone handdoek of laat ze aan de lucht drogen (**Fig. B**).



- Haal de inhoud uit één kit en neem één watje met alcohol. Plaats deze voorwerpen op een schoon oppervlak (**Fig. C**).



- Inspecteer de inhoud van de kit. Zorg dat elke injectieflacon de overeenkomstige kleur spuit heeft.

Gebruik de inhoud niet als deze gevallen of beschadigd is. Gebruik dan een nieuwe kit.

- Als deze nog niet op kamertemperatuur zijn, breng de injectieflacon en de voorgevulde spuit dan op kamertemperatuur. U kunt dit doen door ze in uw handen te houden tot ze even warm aanvoelen als uw handen.

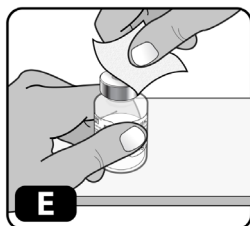
Gebruik geen andere manier om de injectieflacon en voorgevulde spuit op te warmen.

- Verwijder de kunststof dop van de injectieflacon (**Fig. D**).

Als de kunststof dop los zit of ontbreekt, mag u de injectieflacon niet gebruiken.



- Veeg de rubber stop af met een watje met alcohol (**Fig. E**). Laat dit een paar seconden aan de lucht drogen om zeker te zijn dat deze zo steriel mogelijk is.

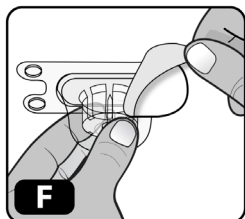


- Zorg dat u na het reinigen met de alcohol **de rubber stop niet meer aanraakt met uw vingers en er ook geen andere voorwerpen mee aanraakt tot u de injectieflaconadapter bevestigt**, omdat er zo ziektekiemen doorgegeven kunnen worden.

2) Bevestiging van de injectieflaconadapter

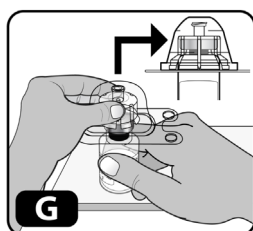
- Verwijder de beschermende papieren folie van de verpakking van de injectieflaconadapter (**Fig. F**).

Als de beschermende papieren folie niet volledig verzegeld is of als deze geopend is, gebruik de injectieflaconadapter dan niet.

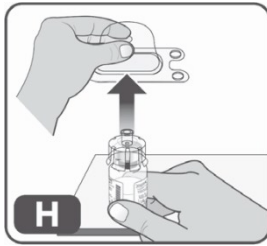


Haal de injectieflaconadapter niet met uw vingers uit de beschermkap. Als u de prikker van de injectieflaconadapter aanraakt, kunnen bacteriën van uw vingers overgebracht worden op de prikker.

- Zet de injectieflacon op het schone vlakke werkblad en houd deze vast met één hand. Houd met uw andere hand het kunststof kapje (met de injectieflaconadapter erin) direct op de injectieflacon. De prikker van de adapter moet uitgelijnd zijn op het midden van de grijze rubber stop.
- Druk de kunststof kap stevig omlaag zodat de prikker van de injectieflaconadapter door de rubber stop breekt (u hoort/ziet deze erdoor breken) (**Fig. G**).



- Knijp voorzichtig in het kunststof kapje en trek het omhoog om het te verwijderen van de injectieflaconadapter (**Fig. H**).



Raak de top van de injectieflaconadapter niet aan wanneer u het kunststof kapje verwijdert om te vermijden deze met bacteriën van uw vingers te besmetten.

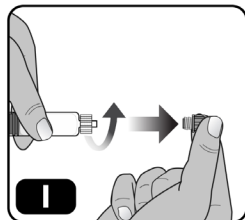
OPMERKING: Het is mogelijk dat de injectieflaconadapter voor 5 mg niet helemaal tegen de injectieflacon aansluit, maar deze is wel volledig functioneel. Zoals eerder vermeld, bevat uw kit slechts één injectieflaconadapter: degene die past op de injectieflacon in de kit.

3) Zet de voorgevulde spuit vast en steek er de zuiger in

- Verwijder de kap van de voorgevulde spuit door het lichaam van de spuit met één hand vast te houden en met de andere hand de spuitkap los te schroeven (naar links draaien) (**Fig. I**).

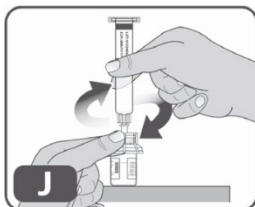
Raak de spuittip niet onder de spuitkap aan om deze niet te besmetten met bacteriën van uw vingers

Gebruik de voorgevulde spuit niet als de spuitkap los zit of ontbreekt.



- Houd de injectieflaconadapter bij de randen vast en schroef de voorgevulde spuit erop (een paar slagen naar rechts draaien) tot deze begint vast te zitten (**Fig. J**).

Let op dat u deze niet te vast aandraait, want u moet de spuit later weer los draaien.



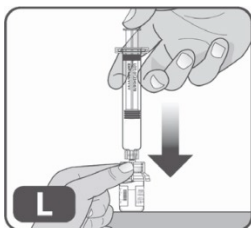
- Houd de zuiger voor de plaatsing bij het bovenste brede uiteinde vast met één hand en de spuitkoker met uw andere hand.
- Steek de zuiger in de spuit, en draai dan een paar keer rechtsom zodat de zuiger vast zit aan de grijze rubber stop in de spuit (**Fig. K**).



4) Meng het geneesmiddel in de injectieflacon

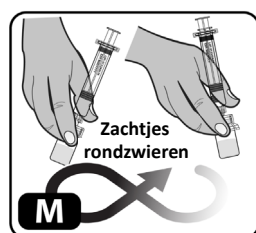
- Duw de zuiger zeer traag tot de bodem van de spuit, zodat alle vloeistof uit de spuit in de injectieflacon geduwd wordt (**Fig. L**).

Duw niet te snel, want dan kan er te veel schuim en lucht in de injectieflacon terechtkomen.



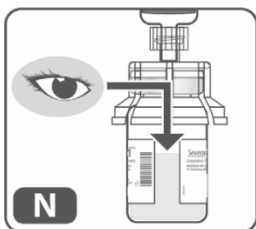
- Zwenk de injectieflacon zachtjes rond of rol deze tussen de handen tot alle poeder opgelost is (**Fig. M**).

Schud niet met de injectieflacon, want dan ontstaan er schuim en luchtbelletjes.



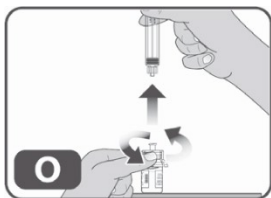
- Controleer de gemengde oplossing (**Fig. N**). Deze moet helder tot licht opaak zijn. Alle poeder moet opgelost zijn en er mogen geen deeltjes in de vloeistof drijven.

Gebruik het geneesmiddel niet als de vloeistof deeltjes bevat of troebel is na het mengen. Begin opnieuw met een nieuwe kit.



5) Verwijder de lege spuit van de injectieflaconadapter

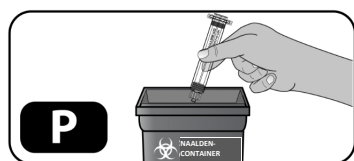
- Zonder enig geneesmiddel in de spuit op te zuigen, schroeft u de spuit van de injectieflaconadapter (naar links) tot deze helemaal los is (**Fig. O**).



- Gooi de lege spuit in een goedgekeurde naaldencontainer (**Fig. P**).

Verwijder de injectieflaconadapter niet.

Raak de luer-lockaansluiting van de injectieflaconadapter niet aan. Als u deze aanraakt, kunt u deze besmetten met bacteriën op uw vingers.



6) Meng aanvullende injectieflacons en injecteer de dosis

- Als uw dosis meer dan één injectieflacon vereist, herhaal de stappen hierboven dan met aanvullende kits tot u uw vereiste dosis heeft bereikt.
- Zuig het vloeibare geneesmiddel uit de injectieflacon(s) met een steriele spuit ter beschikking gesteld door uw apotheker die groot genoeg is om uw voorgeschreven dosis te bevatten.
- Dit middel moet worden toegediend binnen 4 uur na reconstitutie (**Fig. Q**).

Gebruik dit middel niet er als meer dan 4 uur zijn verlopen na de reconstitutie.



- Dit middel kan binnen 2 minuten of minder in uw ader toegediend worden volgens de instructies van uw zorgverlener.

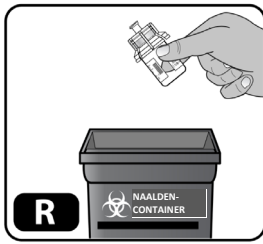
7) Gooi de lege injectieflacons weg

- Na reconstitutie en injectie gooit u de injectieflacon met de adapter erop, de injectiespuit, en alle andere afvalmaterialen weg in een goedgekeurde naaldencontainer (**Fig. R**).

Gooi deze niet weg met het gewone huishoudafval.

Maak de adapter niet los van de injectieflacon voordat u ze weggooit.

Gebruik geen onderdelen van de kit opnieuw.



Volg de lokale geldende regelgeving en normen voor de juiste afvalverwerking van de naaldencontainer.

Bewaring

Dit middel wordt geleverd in een kit die bewaard moet worden beneden 30 °C.

Open de inhoud van de kit niet tot u klaar bent om ze te gebruiken.

Bewaar de gereconstitueerde oplossing niet in de injectiespuit en vries deze niet in.

Vermijd blootstelling van de gereconstitueerde oplossing aan direct licht.

Belangrijke informatie

CEVENFACTA is alleen bestemd voor toediening in een ader (intraveneus). Niet toedienen via andere toedieningswegen zoals onder de huid (subcutaan) of in de spieren (intramusculair).

Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u problemen ondervindt.