

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
CEVENFACTA 2 mg (90 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
CEVENFACTA 5 mg (225 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält nominell 1 mg Eptacog beta (aktiviert) (45 KIE/Durchstechflasche), entsprechend einer Konzentration von etwa 1 mg/ml (45 KIE/ml) nach Rekonstitution mit 1,1 ml Wasser für Injektionszwecke.

CEVENFACTA 2 mg (90 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält nominell 2 mg Eptacog beta (aktiviert) (90 KIE/Durchstechflasche), entsprechend einer Konzentration von etwa 1 mg/ml (45 KIE/ml) nach Rekonstitution mit 2,2 ml Wasser für Injektionszwecke.

CEVENFACTA 5 mg (225 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine Durchstechflasche enthält nominell 5 mg Eptacog beta (aktiviert) (225 KIE/Durchstechflasche), entsprechend einer Konzentration von etwa 1 mg/ml (45 KIE/ml) nach Rekonstitution mit 5,2 ml Wasser für Injektionszwecke.

Die Stärke (I.E.) wird mit Hilfe eines Gerinnungstests bestimmt. 1 KIE entspricht 1.000 I.E. (Internationale Einheiten).

Eptacog beta (aktiviert) ist ein rekombinanter Gerinnungsfaktor VIIa (rFVIIa) mit einem Molekulargewicht von ungefähr 50.000 Dalton, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Kaninchenmilch hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes bis grauweißes lyophilisiertes Pulver.
Lösungsmittel: klare und farblose Lösung.

Der pH-Wert der Lösung liegt bei etwa 6. Die Osmolalität liegt bei etwa 290 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CEVENFACTA wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) angewendet zur Behandlung von Blutungsepisoden und zur Prävention von Blutungen bei Operationen oder invasiven Eingriffen in folgenden Patientengruppen:

- Patienten mit angeborener Hämophilie mit hoch-titrigen Inhibitoren gegen die Gerinnungsfaktoren VIII oder IX (≥ 5 Bethesda-Einheiten [BE]);
- Patienten mit angeborener Hämophilie mit niedrig-titrigen Inhibitoren ($BU < 5$), bei denen mit einem hohen anamnestischen Inhibitor-Anstieg oder mit einer refraktären Reaktion auf hohe Dosen von FVIII oder FIX zu rechnen ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet und durchgeführt werden, der Erfahrungen mit der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen hat.

Dosierung

Die Dosis und Dauer der Behandlung sind abhängig von Ort und Schweregrad der Blutung oder der Art der Operation/des Eingriffs, der Notwendigkeit einer dringenden Hämostase, der Häufigkeit der Verabreichung und von der bekannten Ansprechempfindlichkeit des Patienten auf FVIIa-haltige Bypassing-Präparate bei früheren Blutungsereignissen.

Die Ergebnisse von Labortests zur Gerinnung (Prothrombinzeit [PT]/International Normalised Ratio [INR], aktivierte partielle Thromboplastinzeit [aPTT], FVII-Gerinnungsaktivität [Gerinnungszeit] [FVII:C]) korrelieren nicht zwingend mit der hämostatischen Wirksamkeit dieses Arzneimittels oder dienen zu deren Vorhersage.

Dosis, Anwendungshäufigkeit und Dauer der CEVENFACTA-Therapie sollten auf dem klinischen Ansprechen des Patienten und der Beurteilung der Hämostase basieren.

Maximal verträgliche Dosen wurden für dieses Arzneimittel nicht bestimmt, und kumulative Tagesdosen von mehr als 1025 µg/kg wurden nicht untersucht.

Behandlung von Blutungsepisoden

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte nach dem Auftreten eines Blutungsereignisses eingeleitet werden.

Die empfohlene initiale Dosis sollte anhand der in der Tabelle 1 angegebenen Kriterien angepasst werden.

Bei leichten bis mittelschweren Blutungsepisoden sollte eine Heimselbstbehandlung 24 Stunden nicht überschreiten. Erst nach Abstimmung mit einem Hämophilie-Behandlungszentrum kann eine fortgesetzte Heimselbstbehandlung in Betracht gezogen werden.

Falls es im häuslichen Bereich zu Anzeichen oder Symptomen für eine schwere Blutung kommt, sollten sich die Patienten umgehend medizinisch betreuen lassen. Um eine Verzögerung der Behandlung zu vermeiden, kann zuhause in der Zwischenzeit eine initiale Dosis verabreicht werden.

In allen Situationen, in denen ein adäquates hämostatisches Ansprechen nicht erreicht wird (z. B. innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Verabreichung von CEVENFACTA bei leichten und mittelschweren Blutungsepisoden), sollten alternative Therapien in Betracht gezogen werden.

Tabelle 1: Dosierung bei der Behandlung von Blutungsepisoden

Art der Blutung	Empfohlenes Dosierungsschema	Dauer der Anwendung
Leicht und mittelschwer Gelenk, oberflächliche Muskulatur, Weichteilgewebe und Schleimhäute.	75 µg/kg wiederholt alle 3 Stunden, bis eine Hämostase erreicht wird. oder Initiale Dosis von 225 µg/kg. Falls eine Hämostase nicht innerhalb von 9 Stunden erreicht wird, können zusätzliche Dosen zu je 75 µg/kg alle 3 Stunden nach Bedarf verabreicht werden, um eine Hämostase zu erreichen. Die folgenden Faktoren sollten berücksichtigt werden, wenn die initiale Dosis dieses Arzneimittels festgelegt wird: <ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad und Ort der Blutung und Bedarf für eine dringende Hämostase • Häufigkeit der Anwendung • Bekannte Ansprechempfindlichkeit des Patienten auf FVIIa-haltige Bypassing-Präparate bei früheren Blutungsereignissen 	Therapie fortsetzen, um die Heilung zu unterstützen und rezidivierende Blutungen nach der Hämostase zu verhindern, um den hämostatischen Blutpfropfen zu erhalten. Art und Schweregrad der Blutung sollten die Behandlungsdauer bestimmen.
Schwer Lebens- oder Extremitäten-bedrohende Blutungen, Musculus iliopsoas und tiefe Muskulatur mit neurovaskulären Schädigungen, Retroperitoneum, intrakranial oder gastrointestinal.	Anfänglich 225 µg/kg, bei Bedarf 6 Stunden später gefolgt von 75 µg/kg alle 2 Stunden, bis eine Hämostase erreicht wird. Nachfolgende Dosierung: Nach Erreichung einer Hämostase sollte die Dosierung auf der Basis der klinischen Beurteilung und der Art der Blutung unter Berücksichtigung relevanter Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (siehe Abschnitt 4.4) festgelegt werden.	Therapie fortsetzen, um die Heilung zu unterstützen und rezidivierende Blutungen zu verhindern. Die Therapiedauer sollte von Ort und Schweregrad der Blutung und von der Anwendung anderer gerinnungsfördernder Therapien bestimmt werden.

Aus der klinischen Studie PerSept 1 liegen nur begrenzt Erfahrungen mit schweren Blutungen vor.

Prävention von Blutungen bei chirurgischen oder invasiven Eingriffen

Die Dosierung von CEVENFACTA zur Prävention von Blutungen bei chirurgischen oder invasiven Eingriffen (perioperatives Management) ist in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Dosierung beim perioperativen Management von Blutungen

Art des chirurgischen Eingriffs	Empfohlenes Dosierungsschema	Dauer der Anwendung
Klein Einschließlich unkomplizierte Zahnextraktionen, Legen von peripher eingeführten	Initiale Dosis: 75 µg/kg unmittelbar vor der Operation oder Beginn des invasiven Eingriffs; dann Nachfolgende Dosen: 75 µg/kg wiederholt alle 2 Stunden für die ersten 48 Stunden nach der initialen Dosis.	Bei den meisten kleinen Eingriffen sollte eine Behandlung für 48 Stunden erfolgen, um eine Hämostase zu erreichen.

zentralen Kathetern, Portkathetern usw.		Nach Ermessen des Arztes kann dieses Arzneimittel weniger häufig als alle 2 Stunden und/oder über einen kürzeren Zeitraum als 48 Stunden verabreicht werden.
Groß	<p>Präoperative und operative Dosen: 200 µg/kg unmittelbar vor der Operation, gefolgt von 75 µg/kg alle 2 Stunden für die Dauer der Operation</p> <p>Die folgenden postoperativen Dosen können verabreicht werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die ersten 48 Stunden: 75 µg/kg alle 2 Stunden • Tage 3-4: 75 µg/kg alle 2 bis 4 Stunden • Tage 5-6: 75 µg/kg alle 2 bis 6 Stunden • Tage 7-10: 75 µg/kg alle 2 bis 8 Stunden • Ab Tag 11: 75 µg/kg alle 2 bis 12 Stunden <p>Dosis und Dosierungsintervalle können vom Arzt auf der Basis der klinischen Beurteilung und der bekannten Ansprechempfindlichkeit des Patienten auf FVIIa-haltige Bypassing-Präparate bei früheren Blutungsereignissen angepasst werden.</p> <p>Nach der Operation wird CEVENFACTA (75 µg/kg) zudem vor der Entfernung von Drainagen oder Fäden oder vor der Physiotherapie empfohlen.</p>	Dieses Arzneimittel sollte mindestens für 5 postoperative Tage (120 Stunden) und mindestens so lange verabreicht werden, wie es für die Erreichung einer Hämostase und die Unterstützung der Wundheilung erforderlich ist.

Eine engmaschige Verlaufsbeobachtung ist wichtig für die frühzeitige Erkennung von potenziellen postoperativen Blutungsereignissen, die eine Anpassung der Dosierungsintervalle erfordern können.

Spezielle Patientengruppen

Die Dosierungsschemata bei älteren Patienten und bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von CEVENFACTA bei Kindern < 12 Jahren wurde nicht untersucht. Aktuell vorliegende Daten sind in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Entsprechend den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur gibt es keine relevante Anwendung von CEVENFACTA zur Behandlung von angeborener Hämophilie bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von weniger als 6 Monaten.

Art der Anwendung

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Verabreichen Sie die Lösung als eine intravenöse Bolusinjektion über 2 Minuten oder weniger.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Kaninchen oder Kaninchenproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Thrombose

Für Patienten mit einer anamnestisch bekannten arteriellen oder venösen thromboembolischen Erkrankung liegen nur begrenzt Daten zur Sicherheit dieses Arzneimittels vor, da solche Patienten aus klinischen Studien mit CEVENFACTA ausgeschlossen wurden. Solche Reaktionen wurden in klinischen Studien und in der Anwendungsbeobachtung mit Eptacog alfa und einem aPCC/PCC (aktiviertem oder nicht-aktiviertem Prothrombinkomplex) beobachtet.

Die folgenden Patienten haben unter Anwendung dieses Arzneimittels möglicherweise ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse:

- Patienten mit anamnestisch bekannter angeborener oder erworbener Hämophilie, die gleichzeitig eine Behandlung mit einem aPCC/PCC oder anderen hämostatischen Wirkstoffen erhalten (siehe Abschnitt 4.5);
- Patienten mit anamnestisch bekannter Atherosklerose, koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulärer Erkrankung, Quetschverletzung, Septikämie oder Thromboembolie.

Patienten, die dieses Arzneimittel erhalten, sollten auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Aktivierung des Gerinnungssystems oder einer Thrombose überwacht werden. Wenn die labortechnische Bestätigung einer intravaskulären Gerinnung oder des Vorhandenseins einer klinischen Thrombose vorliegt, sollte die Dosis dieses Arzneimittels reduziert oder die Behandlung beendet werden, abhängig vom Zustand des Patienten.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Behandlung mit diesem Arzneimittel kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, kommen. Mögliche Symptome sind Nesselsucht, Juckreiz, Ausschlag, Atembeschwerden, Schwellungen im Bereich des Mundes und Rachens, Engegefühl im Brustkorb, Giemen, Schwindelgefühl oder Ohnmacht und ein niedriger Blutdruck. Im Fall von Überempfindlichkeitsreaktionen sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und sich umgehend medizinisch betreuen lassen.

Patienten mit einer bekannten IgE-basierten Überempfindlichkeit gegen Kasein können ein höheres Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen haben. Sollten Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, ist die Behandlung abzusetzen. Die nachfolgende Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte auf einer gründlichen Beurteilung der Risiken und Nutzen basieren.

Neutralisierende Antikörper

Unter Anwendung dieses Arzneimittels können neutralisierende Antikörper auftreten. Falls die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht zu einer adäquaten Hämostase führt, sollte die Entwicklung neutralisierender Antikörper als mögliche Ursache in Betracht gezogen und, je nach klinischer Indikation, eine Testung durchgeführt werden.

Neutralisierende Antikörper gegen andere Produkte, die Faktor VIIa enthalten, wurden bei Patienten mit einem angeborenen Faktor-VII-Mangel – einer nicht zugelassenen Indikation für Eptacog beta (aktiviert) – beobachtet.

Ältere Patienten

Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei älteren Patienten wurden nicht untersucht. Es stehen keine Daten zur Verfügung.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen wurden nicht untersucht. Es stehen keine Daten zur Verfügung.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit diesem Arzneimittel durchgeführt.

Die klinischen Erfahrungen mit der pharmakologischen Anwendung anderer FVIIa-haltiger Produkte weisen bei der gleichzeitigen Anwendung von aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentraten auf ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse hin (siehe Abschnitt 4.4).

Basierend auf einer präklinischen Studie mit Eptacog alfa wird auch die Kombination von rFVIIa und rFXIII nicht empfohlen. Es liegen keine klinischen Daten zur Wechselwirkung zwischen rFVIIa und rFXIII vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Eptacog beta (aktiviert) bei Schwangeren vor.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eptacog beta (aktiviert) in die Muttermilch übergeht. Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Auswirkungen von Eptacog beta (aktiviert) auf die Milchproduktion oder sein Vorhandensein in der Muttermilch durchgeführt. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit CEVENFACTA verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit CEVENFACTA zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen auf die Fertilität beim Mann. Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Daher ist die Auswirkung von Eptacog beta (aktiviert) auf die Fertilität bei Männern und Frauen nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der Wirkstoff Eptacog beta (aktiviert) kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Verabreichung des Wirkstoffs Eptacog beta kann es zu Schwindelgefühl kommen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt 103 Patienten erhielten mindestens eine Dosis von Eptacog beta (aktiviert). Die für die integrierte Analyse verwendete gesamte Sicherheitspopulation (siehe Tabelle 3) umfasste 75 einzelne Patienten in vier klinischen Studien, die im Rahmen von insgesamt 1117 Behandlungsepisoden 3418 Injektionen erhielten. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Beschwerden an der Infusionsstelle (1,3 %), Hämatom an der Infusionsstelle (1,3 %), Hämatom nach einem Eingriff (1,3 %), infusionsbezogene Reaktionen (1,3 %), erhöhte Körpertemperatur (1,3 %), Schwindelgefühl (1,3 %) und Kopfschmerz (1,3 %). Achtundzwanzig (28) weitere Patienten erhielten im Rahmen einer fünften klinischen Studie (Study LFB-FVIIA-009-19) eine einzelne intravenöse Bolusdosis von Eptacog beta (aktiviert). Eine Zusammenfassung der Sicherheitsdaten aus der Studie LFB-FVIIA-009-19 wird im Anschluss vorgestellt.

Kinder und Jugendliche

Von den 75 in die integrierte Sicherheitsanalyse aufgenommenen Patienten waren 34 Jugendliche und Kinder: 13 (17 %) waren jünger als 6 Jahre, 15 (20 %) waren im Alter von 6 bis 12 Jahren und 6 (8 %) waren jünger als 18 Jahre.

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern die gleichen sind wie bei Erwachsenen.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt wurden die folgenden Häufigkeitskategorien verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

In der Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen aufgeführt.

Tabelle 3: Gepoolte Daten zu Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Unerwünschte Reaktionen (gemäß MedDRA-Konvention)	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Häufig
	Kopfschmerz	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Beschwerden an der Injektionsstelle	Häufig
	Hämatom an der Injektionsstelle	Häufig
Untersuchungen	Erhöhte Körpertemperatur	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Hämatom nach einem Eingriff	Häufig
	Injektionsbezogene Reaktion	Häufig

In der Studie LFB-FVIIa-009-19 kam es (in der Gruppe mit 75 µg/kg) nur zu einer Episode mit leichtem Kopfschmerz in Zusammenhang mit Eptacog beta (aktiviert). Diese Episode war am Ende der Studie abgeklungen. Es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE).

Insgesamt veränderten die Sicherheitsdaten aus der Studie 009-19 das oben beschriebene Sicherheitsprofil von CEVENFACTA nicht.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

In den gepoolten Sicherheitsdaten der drei klinischen PerSept-Pivotalstudien hatten 5 von 60 Patienten zu Beginn (vor der Exposition mit diesem Arzneimittel) und während der Nachuntersuchungen einen positiven Screeningassay auf gegen CEVENFACTA gerichtete Antikörper. Zwei Patienten hatten transiente gegen CEVENFACTA gerichtete Antikörper mit einem zusätzlichen bestätigenden Test auf gegen CEVENFACTA gerichtete Antikörper. Diese wurden als nicht-neutralisierende Antikörper bestätigt.

Kein Patient entwickelte während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Antikörper gegen Kaninchenmilch-Protein. Allerdings besteht, wie bei allen therapeutischen Proteinen, das Potenzial für Immunogenität.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrungen mit Überdosierungen in klinischen Studien. Das Dosierungsschema sollte nicht absichtlich über die empfohlenen Dosen hinaus erhöht werden, da keine Daten über die möglichen zusätzlichen Risiken vorliegen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutgerinnungsfaktoren; ATC-Code: B02BD08

Wirkmechanismus

Unter normalen Bedingungen löst der FVIIa die Gerinnung nach einer Wechselwirkung mit dem Gewebefaktor (TF) auf der Zelloberfläche aus. Sobald der Komplex gebildet wurde, werden hauptsächlich Faktor X zu Faktor Xa und Faktor IX zu Faktor IXa aktiviert. Die Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa initiiert den gemeinsamen Weg der Gerinnungskaskade, bei der Prothrombin zu Thrombin aktiviert wird und dann Fibrinogen zu Fibrin, wodurch ein hämostatischer Blutpfropfen entsteht und die Gerinnselbildung am Blutungsort erreicht wird (Hämostase). Diese Reaktion wird in Gegenwart von Faktor VIII und Faktor IX um ein Vielfaches verstärkt.

Bei Patienten mit Hämophilie A oder B fehlen die Moleküle der Faktoren VIII und IX oder sie funktionieren nicht, so dass die Verstärkung der Gerinnung verhindert wird. Dadurch kommt es zu belastenden Blutungen, die manchmal lebensbedrohend sein können.

Bei diesen Patienten aktiviert FVIIa die Gerinnung durch den natürlichen „TF-abhängigen“ Mechanismus. Allerdings sind die therapeutischen Dosen, die zur Erreichung einer Hämostase mittels FVIIa benötigt werden, deutlich höher als die normale Konzentration von FVII(a) im Blutkreislauf. Die Präsenz dieser unterhalb des natürlichen FVIIa-Spiegels liegenden Konzentration induziert zwei weitere Gerinnungsmechanismen.

Ein zweiter, „TF-unabhängiger“ Mechanismus führt ähnlich wie der „TF-abhängige“ Wirkmechanismus zur Bildung von FXa auf der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten, ohne dass TF den FVIIa auf der Zelloberfläche bindet und seine Struktur verändert. Darüber hinaus schwächt die Anwendung von hohen FVIIa-Dosen die natürliche und kontinuierliche Inhibition von FVIIa durch das FVII-Zymogen.

In einem dritten Mechanismus konkurriert FVIIa mit aktiviertem Protein C (aPC) bei der Bindung an den endothelialen Protein-C-Rezeptor (EPCR). Dementsprechend sorgt FVIIa für ein Herunterregulieren der Gerinnungshemmung, indem er die Spaltung von Faktor Va, dem Kofaktor von FXa, durch aPC begrenzt.

Die Kombination dieser drei Mechanismen erlaubt es FVIIa, den Bedarf an FVIIIa oder FIXa zu umgehen und die Hämostase in deren Abwesenheit oder sogar in Anwesenheit von Hemmkörpern wiederherzustellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Ergebnisse von Labortests zur Gerinnung korrelieren nicht zwingend mit der hämostatischen Wirksamkeit dieses Arzneimittels oder dienen zu deren Prognose.

In der klinischen Phase-Ib-Studie zeigte dieses Arzneimittel eine dosis- und konzentrationsabhängige pharmakodynamische Wirkung auf das Gerinnungssystem, einschließlich einer Verkürzung von aPTT und PT und einer Erhöhung im Thrombinbildungstest mit Thrombozyten (TGT) und der maximalen Festigkeit des Gerinnsels (Fibrin-basierte Thromboelastometrie).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurde in drei klinischen Phase-III-Studien mit insgesamt 60 männlichen Patienten mit angeborener Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern untersucht. Die Sicherheit dieses Arzneimittels wurde sowohl in diesen drei klinischen Studien als auch in der Phase-Ib-Studie (15 Patienten) und in einer weiteren klinischen Studie mit PK-Untersuchungen als primäres Ziel (28 Patienten) untersucht. Dies ergibt insgesamt 103 verschiedene männliche Patienten mit angeborener Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern.

Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen bei Erwachsenen und Jugendlichen:

PerSept 1 war eine multizentrische, offene, randomisierte, Crossover-Phase-III-Studie mit zwei initialen Dosierungsschemata. Die allgemeinen Ziele dieser Studie waren die Untersuchung der

Sicherheit und Wirksamkeit von zwei Dosierungsschemata des Arzneimittels über alle Schweregrade von Blutungsepisoden (leicht, mittelschwer und schwer) hinweg sowie Untersuchungen zur Pharmakokinetik. Entsprechend dem Prüfplan wurden Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren (bis einschließlich 75 Jahre) mit angeborener Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern gegen FVIII oder FIX (positiver Hemmkörpertest mit einem BU-Grenzwert von 5) aufgenommen.

Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden randomisiert einem Behandlungsschema von 75 $\mu\text{g/kg}$ oder 225 $\mu\text{g/kg}$ dieses Arzneimittels zugeteilt.

Siebenundzwanzig erwachsene und jugendliche Patienten (ab 12 bis unter 65 Jahren) wurden zur Behandlung von 468 Blutungsepisoden aufgenommen, entsprechend einem Medianwert von 12 Blutungsepisoden pro Patient.

Die Ergebnisse einer Analyse bezüglich des Anteils erfolgreich behandelter Blutungsepisoden, mit der Bewertung „gut“ oder „hervorragend“ auf einer 4-Punkte-Bewertungsskala, unabhängig vom Schweregrad, 12 Stunden nach der initialen Verabreichung dieses Arzneimittels (primärer Wirksamkeitsendpunkt) sind in der Tabelle 4 aufgeführt, wobei fehlende Antworten als Versagen gewertet wurden.

Tabelle 4: Anteil erfolgreich behandelter Blutungsepisoden, mit der Bewertung „gut“ oder „hervorragend“, unabhängig vom Schweregrad, 12 Stunden nach der initialen Verabreichung von CEVENFACTA (behandelte Population) – Fehlende Antworten wurden als Versagen gewertet – Studie PerSept 1

	Initiales Dosierungsschema zum Zeitpunkt der Blutungsepisode		Gesamt (N=27)
	75 $\mu\text{g/kg}$ (N=25)	225 $\mu\text{g/kg}$ (N=25)	
Anzahl der Blutungsepisoden	252	216	468
Erfolgreiche Behandlungen	204 (81,0 %)	195 (90,3 %)	399 (85,3 %)
Fehlgeschlagene Behandlungen	48 (19,0 %)	21 (9,7 %)	69 (14,7 %)
Erfolgsquote (95%-KI)	0,810 [0,709; 0,910]	0,903 [0,829; 0,977]	0,853 [0,770; 0,935]
p-Wert ¹	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall.

Hinweise: Tabelle geschichtet nach initialem Dosierungsschema zum Zeitpunkt der Blutungsepisode. Patienten, welche die Phase A ohne Sicherheitsbedenken abgeschlossen hatten, begannen in der Behandlungsphase B mit dem gleichen CEVENFACTA-Behandlungsschema, dem sie in der Phase A randomisiert zugeteilt worden waren (entweder 75 $\mu\text{g/kg}$ oder 225 $\mu\text{g/kg}$). Anschließend wechselten die Patienten bis zum Ende der Studie alle 12 Wochen das Behandlungsschema.

¹ p-Wert ermittelt anhand des einseitigen normalen Approximationstests mit $H_0: p \leq 0,55$; wobei p für den echten Anteil an erfolgreich behandelten Blutungsepisoden nach 12 Stunden steht, mit Anpassung für die Korrelation zwischen den Blutungsepisoden eines einzelnen Patienten. Der Test wurde auf einem Niveau von 0,0125 durchgeführt (mit einer Spanne von 0,025 bis 0,0125 zur Berücksichtigung der Multiplizität des Tests).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Programm zur Evaluation der Wirksamkeit von rekombinantem Faktor VII anhand prospektiver klinischer Studien)

Darüber hinaus wurde die Mehrzahl der Blutungsepisoden nach 24 Stunden mit „gut“ oder „hervorragend“ bewertet, und zwar mit einer Quote von 96,7 % [93,3 %, 100 %] bzw. 99,5 % [98,6 %, 100 %] mit dem Schema 75 $\mu\text{g/kg}$ bzw. 225 $\mu\text{g/kg}$. Der Medianwert für den Zeitraum bis zur Erreichung der Bewertung einer Blutungsepisode mit „gut“ oder „hervorragend“ durch den Patienten betrug 5,98 Stunden für das Dosierungsschema 75 $\mu\text{g/kg}$ bzw. 3 Stunden für das Dosierungsschema 225 $\mu\text{g/kg}$.

Hinsichtlich des Verbrauchs an Arzneimittel lag der Medianwert bei 1 bzw. 2 Injektionen, die mit dem Behandlungsschema 225 bzw. 75 $\mu\text{g/kg}$ benötigt wurden.

PerSept 2 war eine globale, multizentrische, offene, randomisierte, Crossover-Phase-III-Studie mit zwei initialen Dosierungsschemata. Die allgemeinen Ziele dieser Studie waren die Untersuchung der

Sicherheit und Wirksamkeit von zwei Dosierungsschemata des Arzneimittels über alle Schweregrade von Blutungsepisoden (leicht, mittelschwer und schwer) hinweg sowie Untersuchungen zur Pharmakokinetik. In die Studie wurden Patienten im Alter von < 12 Jahren mit angeborener Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern gegen FVIII oder FIX (positiver Hemmkörpertest mit einem BU-Grenzwert von 5) aufgenommen.

Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden randomisiert einer Dosierung dieses Arzneimittels von 75 µg/kg oder 225 µg/kg zugeteilt.

Fünfundzwanzig Kinder (im Alter von 11,3 Monaten bis unter 12 Jahren) wurden zur Behandlung von 549 Blutungsepisoden aufgenommen, entsprechend einem Medianwert von 17 Blutungsepisoden pro Patient.

Die Ergebnisse einer Analyse bezüglich des Anteils erfolgreich behandelter Blutungsepisoden, mit der Bewertung „gut“ oder „hervorragend“ auf einer 4-Punkte-Bewertungsskala, unabhängig vom Schweregrad, 12 Stunden nach der initialen Verabreichung dieses Arzneimittels (primärer Wirksamkeitsendpunkt) sind in der Tabelle 5 aufgeführt, wobei fehlende Antworten als fehlgeschlagene Behandlungen gewertet wurden.

Tabelle 5: Anteil erfolgreich behandelter Blutungsepisoden, mit der Bewertung „gut“ oder „hervorragend“, unabhängig vom Schweregrad, 12 Stunden nach der initialen Verabreichung von CEVENFACTA (behandelte Population) – Studie PerSept 2

	Initiales Dosierungsschema zum Zeitpunkt der Blutungsepisode		Gesamt (N=25)
	75 µg/kg (N=23)	225 µg/kg (N=24)	
Anzahl der Blutungsepisoden	239	310	549
Erfolgreiche Behandlungen	158 (66,1 %)	190 (61,3 %)	348 (63,4 %)
Fehlgeschlagene Behandlungen	81 (33,9 %)	120 (38,7 %)	201 (36,6 %)
Erfolgsquote (95%-KI)	0,661 [0,530; 0,792]	0,613 [0,487; 0,739]	0,634 [0,517; 0,751]
p-Wert ¹	0,048	0,164	0,080

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall.

Hinweise: Tabelle geschichtet nach initialem Behandlungsschema zum Zeitpunkt der Blutungsepisode. Patienten, welche die Phase A ohne Sicherheitsbedenken abgeschlossen hatten, begannen in der Behandlungsphase B mit dem gleichen Behandlungsschema, dem sie in der Phase A randomisiert zugeteilt worden waren (entweder 75 µg/kg oder 225 µg/kg). Anschließend wechselten die Patienten bis zum Ende der Studie alle 12 Wochen das Behandlungsschema.

¹ p-Wert ermittelt anhand des einseitigen normalen Approximationstests mit $H_0: p \leq 0,55$; wobei p für den echten Anteil an erfolgreich behandelten leichten/mittelschweren/schweren Blutungsepisoden nach 12 Stunden steht, mit Anpassung für die Korrelation zwischen den Blutungsepisoden eines einzelnen Patienten. Der Test wurde auf einem Niveau von 0,0125 durchgeführt (mit einer Spanne von 0,025 bis 0,0125 zur Berücksichtigung der Multiplizität des Tests).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Programm zur Evaluation der Wirksamkeit von rekombinatem Faktor VII anhand prospektiver klinischer Studien)

Die Wirksamkeitsergebnisse in PerSept 2 werden als nicht eindeutig angesehen: der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde nicht erreicht (das Objective Performance Criterion [OPC] wurde nicht überschritten). Siehe Abschnitt 4.2.

Wirksamkeit bei der Prävention von Blutungen bei chirurgischen und invasiven Eingriffen:

PerSept 3 war eine multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels, und zwar bei Patienten mit Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern gegen FVIII oder FIX (positiver Hemmkörpertest mit einem BU-Grenzwert von 5) im Alter von ≥ 6 Monaten bis ≤ 75 Jahren, für die eine elektive Operation oder ein anderer invasiver

Eingriff geplant war. Zwölf Patienten wurden in die Studie aufgenommen (6 in die Gruppe mit einer kleinen Operation und 6 in die Gruppe mit einer großen Operation).

Für einen großen chirurgischen/invasiven Eingriff wurde ein Behandlungsschema mit einem initialen Bolus von 200 µg/kg mittels maximal 2-minütiger intravenöser Injektion angewendet, die vor der chirurgischen Inzision oder vor Beginn des invasiven Eingriffs verabreicht wurde. Für einen kleinen chirurgischen/invasiven Eingriff wurde dieses Arzneimittel in einem initialen Bolus von 75 µg/kg mittels maximal 2-minütiger intravenöser Injektion angewendet, die vor der chirurgischen Inzision oder vor Beginn des invasiven Eingriffs verabreicht wurde. Sowohl bei kleinen als auch bei großen Eingriffen wurde die Verabreichung in Mindestabständen von 2 Stunden in einer Dosierung von 75 µg/kg während und nach der Operation/dem invasiven Eingriff wiederholt. Der Medianwert der Expositionsdauer lag bei 18 Tagen (große Eingriffe) bzw. 2,2 Tagen (kleine Eingriffe).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Prozentsatz an chirurgischen oder anderen invasiven Eingriffen mit einem „guten“ oder „hervorragenden“ Ansprechen auf die Behandlung innerhalb von 48 (± 4) Stunden nach der letzten Verabreichung dieses Arzneimittels; die Beurteilung wurde vom Prüfarzt vorgenommen. Diese Beurteilung basierte auf der Gesamtheit der Untersuchungen, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Patienten durchgeführt wurden, und berücksichtigten zudem die intraoperative Beurteilung der Hämostase durch den Chirurgen, die Anzahl der (Interventionen wegen) Blutungsepisoden, Sickerblutungen, Bluttransfusionen und die Menge an verbrauchtem Arzneimittel. Die Primäranalyse basierte auf den nicht-fehlenden Beurteilungen.

Sechs Erwachsene (im Alter bis zu 56 Jahren) und 6 pädiatrische Patienten (1 Jugendlicher [14 Jahre alt] und 5 Kinder [im Alter von 2 bis 9 Jahren]) erhielten dieses Arzneimittel für insgesamt 12 invasive Eingriffe, davon 6 große und 6 kleine. Vier Patienten, die zuvor an PerSept 1 (2 Patienten) und PerSept 2 (2 Patienten) teilgenommen hatten, wurden in PerSept 3 aufgenommen.

Von den 12 durchgeführten chirurgischen Eingriffen wurden 9 (81,8 %) Eingriffe 48 Stunden nach der letzten Verabreichung dieses Arzneimittels vom Prüfarzt als erfolgreich behandelt bewertet („gutes“ oder „hervorragendes“ Ansprechen), 2 (18,2 %) waren fehlgeschlagene Behandlungen („schlechtes“ Ansprechen) und 1 Beurteilung fehlte, weil der Patient vor der Beurteilung nach 48 Stunden die Studie abgebrochen hatte (Zurückziehen der Einverständniserklärung).

Die 2 fehlgeschlagenen Behandlungen („schlechtes“ Ansprechen) traten in der Gruppe mit großen Eingriffen auf. Das Ansprechen eines Patienten wurde als „schlecht“ erfasst. Grund hierfür war ein Ausscheiden aus der Studie aufgrund eines tödlich verlaufenden TEAE (Hämatom nach einem Eingriff innerhalb von 2 Tagen nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels mit antihämorrhagischer Rescue-Behandlung innerhalb von 52 Stunden nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels). Bei diesem Patienten kam es 1 Tag nach Verabreichung des Arzneimittels zu einem postprozeduralen Hämatom und dann 3 Tage nach Verabreichung des Arzneimittels zu einer schweren gastrointestinalen Blutung und zu einer Anämie mit schwerem Blutverlust, der am selben Tag zum Tod führte. Für die gastrointestinale Blutung und die Anämie mit Blutverlust wurde eine Verbindung zum Arzneimittel zunächst als unwahrscheinlich eingestuft, nachfolgend durch den Prüfarzt jedoch als wahrscheinlich mit dem Arzneimittel verbunden dokumentiert. Nach einer erneuten Beurteilung durch das unabhängige Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee; DMC) und den Sponsor wurde das Ereignis schließlich als „in keinem Zusammenhang stehend“ eingestuft. Das andere Behandlungsversagen erforderte eine Rescue-Behandlung am 7. postoperativen Tag, wonach der Patient als fehlgeschlagene Behandlung eingestuft wurde.

Die intraoperative hämostatische Wirkung wurde in allen 12 kleinen und großen Eingriffen als „hervorragend“ oder „gut“ bewertet. Der mittlere geschätzte, aktuelle intraoperative Blutverlust lag niedriger als der mittlere maximale vorhergesagte Blutverlust (für einen Patienten ohne Blutungsstörungen, der sich dem gleichen Eingriff unterzieht), und zwar sowohl bei den kleineren Eingriffen (2,3 ml für den aktuellen intraoperativen und 4,2 ml für den maximalen vorhergesagten) als auch bei den großen Eingriffen (270,0 ml bzw. 350,0 ml).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetische Beurteilung wurde in der klinischen Studie LFB-FVIIA-009-19 mit 28 Patienten mit Hämophilie A mit oder ohne Hemmkörper gegen FVIII (mittleres Alter 37,2 [medianes Alter: 15,1 (Spanne: 19-70 Jahre)]) durchgeführt, die eine Einzeldosis von Eptacog beta (aktiviert) (entweder 75 µg/kg oder 225 µg/kg) erhielten.

Dieses Arzneimittel zeigte ein mit anderen rhFVIIa-Produkten vergleichbares pharmakokinetisches Profil. Dabei kam es kurz nach der Injektion zu einem Anstieg der Plasmaspiegel, gefolgt von einem biexponentiellen Abfall von der maximalen Konzentration bis auf den Ausgangswert innerhalb von etwa 8-12 Stunden nach Verabreichung.

Die Daten wurden mit Hilfe einer Nicht-Kompartiment-Analyse (NCA) ausgewertet. Die Ergebnisse der pharmakokinetischen Analyse nach Verabreichung eines einzelnen intravenösen Bolus von entweder 75 µg/kg oder 225 µg/kg dieses Arzneimittels an 28 erwachsene Patienten sind in der Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Pharmakokinetische Parameter von CEVENFACTA (geometrischer Mittelwert [CV%]) bei Erwachsenen

Parameter (geometrischer Mittelwert (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} = maximale Plasmakonzentration; AUC_{0-inf} = Fläche unter der Kurve von Zeitpunkt 0 bis unendlich; t_{1/2} = terminale Halbwertszeit; V_d = Verteilungsvolumen

Die Nicht-Kompartiment-Analyse zeigte eine annähernde Dosisproportionalität zwischen 75 µg/kg und 225 µg/kg Eptacog beta (aktiviert), wobei der geometrische Mittelwert für AUC_{0-inf} und C_{max} bei einer 3,0-fachen Dosiserhöhung um das 3,5- bzw. 3,4-fache anstieg.

Es ist zu beachten, dass mit zunehmendem Körpergewicht (insbesondere für adipöse Patienten relevant) mit beiden verfügbaren Dosen (75µg/kg and 225µg/kg) eine höhere Exposition (AUC und C_{max}) beobachtet wurde. Es ist zu berücksichtigen, dass die Daten in dieser Untergruppe derzeit noch begrenzt sind, aber die möglichen Dosierungsempfehlungen werden aktualisiert, sobald ausreichend Daten vorliegen.

Für ältere Patienten liegen nur begrenzt pharmakokinetische Daten vor: 3 ältere Patienten aus der PK-Studie LFB-FVIIA-009-19 wurden in die klinischen Studien aufgenommen; 1 Patient im Alter von 70 Jahren in den Behandlungsarm mit einer intravenösen Einzeldosis von 75 µg/kg und 2 Patienten (der älteste mit 67 Jahren) in den Behandlungsarm mit einer intravenösen Einzeldosis von 225 µg/kg.

Für Patienten mit Nieren- bzw. Leberfunktionsstörungen liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

Klinische Studien zur Untersuchung der Massenbilanz wurden mit diesem Arzneimittel nicht durchgeführt. Auf der Basis der verfügbaren Literatur wird jedoch von einem Stoffwechsel mittels Proteolyse in der Leber ausgegangen; die Ausscheidung erfolgt über Urin und Stuhl (Aminosäuren).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Alle Ergebnisse aus dem präklinischen Sicherheitsprogramm stehen in Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung von rFVIIa.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Argininhydrochlorid
Isoleucin
Trinatriumcitrat-Dihydrat
Glycin
Lysinhydrochlorid
Polysorbat 80
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach der Rekonstitution muss das Produkt in der Durchstechflasche gelagert und innerhalb von 4 Stunden verabreicht werden. Nicht verwendete Lösung ist 4 Stunden nach Rekonstitution zu entsorgen.

Weitere Informationen zu Hinweisen für die Rekonstitution sind Abschnitt 6.6 zu entnehmen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Jede Packung enthält:

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

- 1 Glas-Durchstechflasche mit Pulver (1 mg) zur Herstellung einer Injektionslösung,
- 1 steriler Durchstechflaschen-Adapter mit integriertem 5 µm-Filter für die Rekonstitution,
- 1 Fertigspritze mit Wasser für Injektionszwecke (1,1 ml),
- 1 Kolbenstange und Rücklaufsperr.

CEVENFACTA 2 mg (90 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

- 1 Glas-Durchstechflasche mit Pulver (2 mg) zur Herstellung einer Injektionslösung,
- 1 steriler Durchstechflaschen-Adapter mit integriertem 5 µm-Filter für die Rekonstitution,
- 1 Fertigspritze mit Wasser für Injektionszwecke (2,2 ml),
- 1 Kolbenstange und Rücklaufsperr.

CEVENFACTA 5 mg (225 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

- 1 Glas-Durchstechflasche mit Pulver (5 mg) zur Herstellung einer Injektionslösung,
- 1 steriler Durchstechflaschen-Adapter mit integriertem 5 µm-Filter für die Rekonstitution,
- 1 Fertigspritze mit Wasser für Injektionszwecke (5,2 ml),
- 1 Kolbenstange und Rücklaufsperr.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

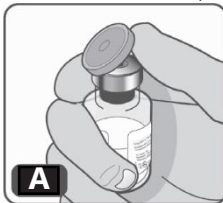
Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Set erscheint die Lösung als eine klare bis leicht trübe farblose Flüssigkeit, die frei von Fremdkörpern ist.

Das rekonstituierte Arzneimittel sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel überprüft werden. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen.

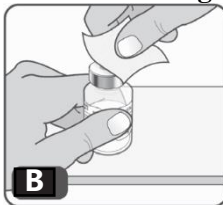
Hinweise für die Rekonstitution

Für die Rekonstitution sind stets eine aseptische Technik und eine ebene Arbeitsfläche zu verwenden.

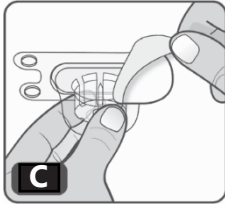
1. Die Durchstechflasche mit dem CEVENFACTA-Pulver und die Fertigspritze mit dem Lösungsmittel sollten bei Rekonstitution Raumtemperatur (zwischen 15°C und 25°C) haben.
2. Entfernen Sie die Plastikkappe von der Durchstechflasche (**Abb. A**). Falls die Kappe verloren wurde oder fehlt, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.



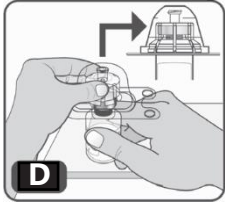
3. Wischen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den Alkohol abtrocknen. Nach der Reinigung mit dem Tupfer **darf der Gummistopfen vor dem Anschluss des Durchstechflaschen-Adapters nicht mehr mit den Fingern oder anderen Gegenständen berührt werden, da es dadurch zur Übertragung von Krankheitserregern kommen kann (Abb. B).**



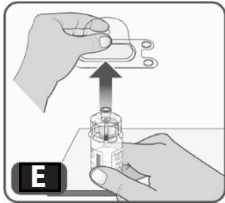
4. Öffnen Sie die Packung mit dem Durchstechflaschen-Adapter, indem Sie die Schutzfolie aus Papier abziehen, ohne den Bereich im Inneren zu berühren. Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht aus der Verpackung heraus. Richten Sie den Dorn des Adapters auf die Mitte des grauen Gummistopfens aus (**Abb. C**).



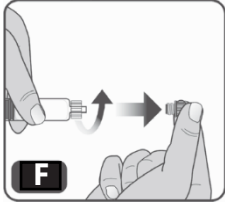
5. Drehen Sie die Verpackung um. Drücken Sie den Dorn des Durchstechflaschen-Adapters fest in den Gummistopfen der Durchstechflasche hinein (**Abb. D**).



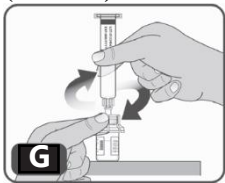
6. Drücken Sie die Kunststoffabdeckung leicht zusammen und ziehen Sie diese vom Durchstechflaschen-Adapter ab. **Berühren Sie nicht den exponierten Dorn des Durchstechflaschen-Adapters (Abb. E).**



7. Entfernen Sie die Spritzenkappe von der Fertigspritze, indem Sie den Korpus der Spritze mit einer Hand halten und die Spritzenkappe mit der anderen Hand (gegen den Uhrzeigersinn) herumdrehen. **Berühren Sie nicht die Spitze der Spritze. Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, falls die Spritzenkappe verloren wurde oder fehlt (Abb. F).**



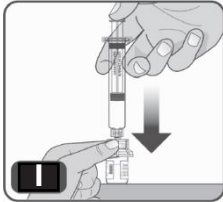
8. Halten Sie den Durchstechflaschen-Adapter an den Rändern fest und drehen Sie die Fertigspritze (im Uhrzeigersinn) mit einigen Drehungen darauf fest. **Achten Sie darauf, die Fertigspritze nicht zu fest aufzudrehen, damit diese später wieder entfernt werden kann (Abb. G).**



9. Halten Sie die Kolbenstange am breiten oberen Ende mit einer Hand und den Korpus der Spritze mit Ihrer anderen Hand. Führen Sie die Kolbenstange in die Spritze ein und schrauben Sie sie mit einigen Drehungen (im Uhrzeigersinn) fest, so dass die Kolbenstange am grauen Gummistopfen der Spritze befestigt ist (**Abb. H**).



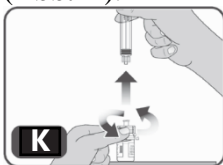
10. Drücken Sie die Kolbenstange sehr langsam bis zum Anschlag in die Spritze hinein, damit die gesamte Flüssigkeit aus der Spritze in die Durchstechflasche transferiert wird. **Nicht zu schnell herunterdrücken, da es sonst zu übermäßiger Schaumbildung und Luft in der Durchstechflasche kommen kann (Abb. I).**



11. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig oder rollen Sie diese zwischen den Händen, bis das gesamte Pulver aufgelöst ist. **Die Durchstechflasche nicht schütteln, da es sonst zur Bildung von Schaum und Luft kommt (Abb. J).**



12. Achten Sie darauf, kein Arzneimittel in die Spritze zu ziehen, wenn Sie die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter (gegen den Uhrzeigersinn) abschrauben, bis diese entfernt werden kann. Ziehen Sie nicht den Durchstechflaschen-Adapter aus der Durchstechflasche (Abb. K).



13. Ziehen Sie das flüssige Arzneimittel mit einer Spritze aus Ihrer Apotheke, die groß genug ist, um die verschriebene Dosis aufzunehmen, aus der/den Durchstechflasche/n auf, ..

Falls für Ihre Dosis mehr als eine Durchstechflasche benötigt wird, wiederholen Sie die oben genannten Schritte mit zusätzlichen Sets, bis Sie die erforderliche Dosis erreicht haben.

Hinweise für die Verabreichung

Das Arzneimittel muss innerhalb von 4 Stunden nach Rekonstitution verabreicht werden.
Das Arzneimittel kann innerhalb von 2 Minuten oder weniger als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Hinweise für die Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG <UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“> <UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“>**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Schachtel (1 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eptacog beta (aktiviert)

2. WIRKSTOFF(E)

Eptacog beta (aktiviert) 1 mg/Durchstechflasche (45 KIE/Durchstechflasche), 1 mg/ml nach Rekonstitution

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Argininhydrochlorid, Isoleucin, Trinatriumcitrat-Dihydrat, Glycin, Lysinhydrochlorid, Polysorbat 80, Salzsäure
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Packung enthält:

1 Durchstechflasche mit Pulver,
1 Spritze mit Lösungsmittel,
1 Kolbenstange,
1 Durchstechflaschen-Adapter.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Einzeldosis-Verabreichung.

Nach Rekonstitution innerhalb von 4 Stunden verwenden.

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1664/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

CEVENFACTA 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche mit Pulver (1 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Eptacog beta (aktiviert)

Intravenöse Anwendung (i.v.)

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Fertigspritze mit Lösungsmittel (1,1 ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für CEVENFACTA 1 mg
Wasser für Injektionszwecke

Intravenöse Anwendung (i.v.)

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1,1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Schachtel (2 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CEVENFACTA 2 mg (90 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eptacog beta (aktiviert)

2. WIRKSTOFF(E)

Eptacog beta (aktiviert) 2 mg/Durchstechflasche (90 KIE/Durchstechflasche), 1 mg/ml nach Rekonstitution

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Argininhydrochlorid, Isoleucin, Trinatriumcitrat-Dihydrat, Glycin, Lysinhydrochlorid, Polysorbat 80, Salzsäure

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Packung enthält:

1 Durchstechflasche mit Pulver,

1 Spritze mit Lösungsmittel,

1 Kolbenstange,

1 Durchstechflaschen-Adapter.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Einzeldosis-Verabreichung.

Nach Rekonstitution innerhalb von 4 Stunden verwenden.

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1664/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

CEVENFACTA 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche mit Pulver (2 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

CEVENFACTA 2 mg (90 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Eptacog beta (aktiviert)

Intravenöse Anwendung (i.v.)

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
--

Fertigspritze mit Lösungsmittel (2,2 ml)
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für CEVENFACTA 2 mg
Wasser für Injektionszwecke

Intravenöse Anwendung (i.v.)

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,2 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Schachtel (1 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CEVENFACTA 5 mg (225 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Eptacog beta (aktiviert)

2. WIRKSTOFF(E)

Eptacog beta (aktiviert) 5 mg/Durchstechflasche (225 KIE/Durchstechflasche), 1 mg/ml nach Rekonstitution

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver: Argininhydrochlorid, Isoleucin, Trinatriumcitrat-Dihydrat, Glycin, Lysinhydrochlorid, Polysorbat 80, Salzsäure
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Packung enthält:
1 Durchstechflasche mit Pulver,
1 Spritze mit Lösungsmittel,
1 Kolbenstange,
1 Durchstechflaschen-Adapter.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Einzeldosis-Verabreichung.
Nach Rekonstitution innerhalb von 4 Stunden verwenden.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1664/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

CEVENFACTA 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche mit Pulver (5 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

CEVENFACTA 5 mg (225 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Eptacog beta (aktiviert)

Intravenöse Anwendung (i.v.)

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
--

Fertigspritze mit Lösungsmittel (5,5 ml)
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für CEVENFACTA 5 mg
Wasser für Injektionszwecke

Intravenöse Anwendung (i.v.)

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5,2 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

CEVENFACTA 1 mg (45 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

CEVENFACTA 2 mg (90 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

CEVENFACTA 5 mg (225 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eptacog beta (aktiviert)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist CEVENFACTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CEVENFACTA beachten?
3. Wie ist CEVENFACTA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist CEVENFACTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. CEVENFACTA – Hinweise zum Gebrauch.

1. Was ist CEVENFACTA und wofür wird es angewendet?

CEVENFACTA enthält den Wirkstoff Eptacog beta (aktiviert), einen rekombinanten humanen Gerinnungsfaktor VIIa (rhFVIIa).

CEVENFACTA wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit angeborener Hämophilie A oder B angewendet, die Hemmkörper (Antikörper) entwickelt haben. Es wird angewendet für

- die Behandlung von Blutungsepisoden,
- das Management von Blutungen im Rahmen einer Operation.

Wie CEVENFACTA wirkt

Dieses Arzneimittel wirkt, indem es am Blutungsort ein Blutgerinnsel bildet, wenn die körpereigenen Gerinnungsfaktoren nicht funktionieren.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von CEVENFACTA beachten?

CEVENFACTA darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Eptacog beta (aktiviert) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie allergisch gegen Kaninchen oder Kaninchenproteine sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie CEVENFACTA anwenden:

- Falls bei Ihnen eine Vorgeschichte mit Atherosklerose (wenn Sie krankhaft verengte Arterien haben), koronarer Herzkrankheit (Herzerkrankung aufgrund der Verengung der Blutgefäße, die das Herz versorgen), zerebrovaskulären Erkrankungen (Erkrankung der Blutgefäße, die das Gehirn versorgen), einer Quetschverletzung, Septikämie (schwerwiegende Infektion des Blutes) oder Blutgerinnseln besteht;
- Falls Sie eine Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen haben;
- Falls Sie zuvor schon einmal Blutgerinnsel in der Lunge oder eine Operation am Herzen hatten;
- Falls Sie eine andere medizinische Erkrankung haben oder hatten.

Patienten mit einer bekannten Allergie gegen Kasein können ein höheres Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen haben. Sollten Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, ist die Behandlung abzubrechen, und Sie sollten sich umgehend medizinisch betreuen lassen. Mögliche Symptome sind Nesselsucht (juckende Schwellungen unter der Haut), Juckreiz, Ausschlag, Atembeschwerden, Schwellungen im Bereich des Mundes und Rachens, Engegefühl im Brustkorb, Giemen, Schwindelgefühl oder Ohnmacht und ein niedriger Blutdruck.

Obwohl die folgenden Beschwerden noch nicht beobachtet wurden, können sie unter CEVENFACTA auftreten:

- Blutgerinnsel in den Arterien des Herzens (die zu einem Herzinfarkt oder zu Angina pectoris führen können), des Gehirns (die zu einem Schlaganfall führen könnten) oder in der Lunge oder in den tiefen Venen. Mögliche Symptome sind Schwellungen und Schmerzen der Arme, Beine oder im Bauchbereich, Schmerzen im Brustkorb, Kurzatmigkeit, Verlust der sensorischen oder motorischen Funktionalität und Beeinträchtigung von Bewusstsein oder Sprache.
- Überempfindlichkeit oder anaphylaktische Reaktionen. Mögliche Symptome sind Nesselsucht (juckende Schwellungen unter der Haut), Juckreiz, Ausschlag, Atembeschwerden, Schwellungen im Bereich des Mundes und Rachens, Engegefühl im Brustkorb, Giemen, Schwindelgefühl oder Ohnmacht und ein niedriger Blutdruck.
- Hemmkörper (Antikörper), die Blutungsprobleme verursachen können.

Falls einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie vor der Anwendung von CEVENFACTA mit Ihrem Arzt.

Es ist wichtig, die Chargennummer Ihres CEVENFACTA-Arzneimittels zu dokumentieren. Notieren Sie deshalb jedes Mal, wenn Sie eine neue Packung von CEVENFACTA erhalten, die Chargennummer (die auf der Verpackung nach Ch.-B. angegeben ist) und bewahren Sie diese Information an einem sicheren Ort auf.

Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche (ab 12 Jahren).

Anwendung von CEVENFACTA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Sie sollten vor der Anwendung von CEVENFACTA mit Ihrem Arzt sprechen, falls

- Sie derzeit andere aktivierte Faktor-VII-Präparate oder aktivierte oder nicht-aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate anwenden oder angewendet haben,
- Sie derzeit Faktor-XIII-Präparate anwenden oder angewendet haben,

da die Kombination dieser Arzneimittel mit CEVENFACTA zu einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse (Bildung von Blutgerinnseln in den Venen) führen kann.

Sie sollten vor der Anwendung von CEVENFACTA zusammen mit diesen Arzneimitteln mit Ihrem Arzt sprechen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Verabreichung von CEVENFACTA kann es zu Schwindelgefühl kommen. Während solcher Beschwerden sollten Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

CEVENFACTA enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist CEVENFACTA anzuwenden?

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet und durchgeführt werden, der Erfahrungen mit der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen hat.

CEVENFACTA wird in Form eines Pulvers geliefert, das mit dem dazugehörigen Lösungsmittel aufgelöst werden muss und in eine Vene (intravenöse Gabe) verabreicht wird. Anwendungshinweise finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage (Abschnitt 7).

Wenn Sie sich selbst behandeln

Die Injektion von Arzneimitteln erfordert eine spezielle Schulung. Versuchen Sie nicht, sich das Medikament selbst zu injizieren, solange Sie von Ihrem Arzt oder von einem Hämophilie-Behandlungszentrum nicht darin unterwiesen wurden.

Viele Menschen mit Hemmkörpern erlernen die Selbstinjektion oder die Injektion mit der Hilfe von Familienangehörigen. Nach Ihrer Schulung benötigen Sie neben dem CEVENFACTA-Set zusätzliche Injektionsmaterialien, damit Sie Ihre Blutungsepisoden erfolgreich zuhause behandeln können. Achten Sie darauf, zunächst alle benötigten Injektionsmaterialien bereitzulegen, bevor Sie mit der Vorbereitung des Arzneimittels für die Injektion beginnen. Diese zusätzlichen Injektionsmaterialien erhalten Sie von Ihrem Arzt (z. B. über Ihre Apotheke oder das Hämophilie-Behandlungszentrum).

CEVENFACTA kann in einem Hämophilie-Behandlungszentrum, in der Praxis Ihres Arztes oder bei Ihnen zuhause injiziert werden. Beim Management einer Blutung ist es wichtig, die Behandlung beim ersten Anzeichen einer Blutung einzuleiten.

Beginnen Sie mit der Behandlung so früh wie möglich, idealerweise innerhalb von 2 Stunden.

- In Fällen einer leichten oder mittelschweren Blutungen (z. B. Gelenk, oberflächliche Muskulatur, Weichteilgewebe und Schleimhäute) sollten Sie sich so schnell wie möglich behandeln, idealerweise bei sich zuhause.
- Im Fall einer schweren Blutung (z. B. eine für das Leben oder eine Extremität [Arm oder Bein] bedrohliche Blutung, eine Blutung im Gehirn oder im Magen-Darm-Trakt) sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden.

Normalerweise werden schwere Blutungen im Krankenhaus behandelt, und eine CEVENFACTA-Dosis kann auf dem Weg dorthin geben werden.

Behandeln Sie sich selbst nicht länger als 24 Stunden, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen.

- Jedes Mal, wenn Sie dieses Arzneimittel anwenden, informieren Sie Ihren Arzt sobald wie möglich.
- Falls eine Blutung nicht innerhalb von 24 Stunden unter Kontrolle gebracht werden kann, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder den Rettungsdienst. Sie benötigen wahrscheinlich eine Behandlung im Krankenhaus.

Zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Verabreichung, befolgen Sie die **Hinweise zur Handhabung** am Ende dieser Packungsbeilage (Abschnitt 7).

Injizieren Sie die Lösung über 2 Minuten oder weniger in eine Vene.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosis

Ihr Arzt wird anhand Ihres Gewichts, Ihrer Erkrankung und Art der Blutung festlegen, wie viel CEVENFACTA wann anzuwenden ist.

Behandlung von Blutungsepisoden

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte nach dem Auftreten eines Blutungsereignisses begonnen werden.

Leichte und mittelschwere Blutungen:

Bei leichten bis mittelschweren Blutungsepisoden sollte die Heimselbstbehandlung 24 Stunden nicht überschreiten. Erst nach Abstimmung mit einem Hämophilie-Behandlungszentrum kann eine fortgesetzte Heimselbstbehandlung über mehr als 24 Stunden in Betracht gezogen werden.

Schwere Blutungen:

Sie sollten sich sofort medizinisch betreuen lassen, falls es bei Ihnen zuhause zu Anzeichen oder Symptomen einer schweren Blutung kommt.

Auf Ihrem Weg in das Hämophilie-Behandlungszentrum oder in die Praxis Ihres Arztes kann eine erste Dosis verabreicht werden, um Verzögerungen bei der Behandlung zu vermeiden.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach Anweisung Ihres Arztes an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Art der Anwendung

Zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Verabreichung und für Anweisungen zur Verabreichung befolgen Sie die **Hinweise zur Handhabung** am Ende dieser Packungsbeilage (Abschnitt 7).

Wenn Sie eine größere Menge von CEVENFACTA angewendet haben, als Sie sollten

Falls Sie zu viel CEVENFACTA angewendet haben, lassen Sie sich umgehend medizinisch betreuen.

Wenn Sie die Anwendung von CEVENFACTA vergessen haben

Wenn Sie die Anwendung von CEVENFACTA vergessen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufige Nebenwirkungen

(können bis zu 1 von 10 Patienten betreffen):

- Schwindelgefühl
- Kopfschmerz
- Beschwerden an der Injektionsstelle
- Bluterguss (Hämatom) an der Injektionsstelle
- Erhöhte Körpertemperatur
- Hämatom nach einem Eingriff
- Injektionsbezogene Reaktion

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist CEVENFACTA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf Etikett und Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Unter 30 °C lagern.
Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Verwenden Sie zur Rekonstitution von CEVENFACTA ausschließlich das im Set mitgelieferte Material.

Nach der Rekonstitution muss das Produkt in der Durchstechflasche gelagert und innerhalb von 4 Stunden gegeben werden.

Nicht verwendete Lösung ist 4 Stunden nach Rekonstitution wegzuerwerfen.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, falls Sie nach dem Mischen Partikel oder eine Trübung in der Flüssigkeit bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was CEVENFACTA enthält

- Der Wirkstoff ist der rekombinante Gerinnungsfaktor VIIa (Eptacog beta [aktiviert])
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Pulver: Argininhydrochlorid, Isoleucin, Trinatriumcitrat-Dihydrat, Glycin, Lysinhydrochlorid, Polysorbat 80, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes).
 - Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.
 - Siehe Abschnitt 2 „CEVENFACTA enthält Natrium“.

Das Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält: 1 mg/Durchstechflasche (entsprechend 45 KIE/Durchstechflasche), 2 mg/Durchstechflasche (entsprechend 90 KIE/Durchstechflasche), 5 mg/Durchstechflasche (entsprechend 225 KIE/Durchstechflasche).

Nach Rekonstitution der Lösung liegt die Konzentration bei etwa 1 mg/ml (45 KIE/ml) Eptacog beta (aktiviert). 1 KIE entspricht 1.000 I.E. (Internationale Einheiten).

Wie CEVENFACTA aussieht und Inhalt der Packung

Die Durchstechflasche mit dem Pulver enthält ein weißes bis grauweißes lyophilisiertes Pulver, und die Fertigspritze mit dem Lösungsmittel enthält eine klare und farblose Lösung. Die rekonstituierte Lösung sollte klar bis leicht trüb sein.

Jede Packung CEVENFACTA enthält:

- 1 Glas-Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung,
- 1 sterilen Durchstechflaschen-Adapter mit integriertem 5 µm-Filter für die Rekonstitution,

- 1 Fertigspritze mit Wasser für Injektionszwecke,
- 1 Kolbenstange und Rücklaufsperr.

Packungsgrößen: 1 mg (45 KIE), 2 mg (90 KIE) und 5 mg (225 KIE).

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

HINWEISE ZUR HANDHABUNG:

LESEN SIE DIESE ANLEITUNG SORGFÄLTIG DURCH, BEVOR SIE MIT DER ANWENDUNG VON CEVENFACTA BEGINNEN

CEVENFACTA wird in Pulverform geliefert. Vor der Injektion muss es mit dem in der Spritze gelieferten Lösungsmittel aufgelöst (rekonstituiert) werden. Das Lösungsmittel ist Wasser für Injektionszwecke. Das rekonstituierte CEVENFACTA muss in Ihre Vene injiziert werden (ausschließlich intravenöse Gabe).

Dieses Set liefert die für die Rekonstitution dieses Arzneimittels erforderlichen Materialien. Für die Injektion des Arzneimittels nach der Rekonstitution werden zusätzliche Materialien benötigt. Diese Materialien erhalten Sie von Ihrem Arzt (z. B. über Ihre Apotheke oder das Hämophilie-Behandlungszentrum).

Ihr Arzt oder eine Pflegekraft wird Ihnen und/oder Ihrer Betreuungsperson zeigen, wie CEVENFACTA aufgelöst und injiziert wird. Verwenden Sie dieses Set nicht, wenn Sie zuvor keine ordnungsgemäße Schulung durch medizinisches Fachpersonal oder ein Hämophilie-Behandlungszentrum erhalten haben.

Verwenden Sie bei der Vorbereitung und Injektion des Arzneimittels eine saubere und keimfreie (aseptische) Technik.

Ihr CEVENFACTA-Set enthält:

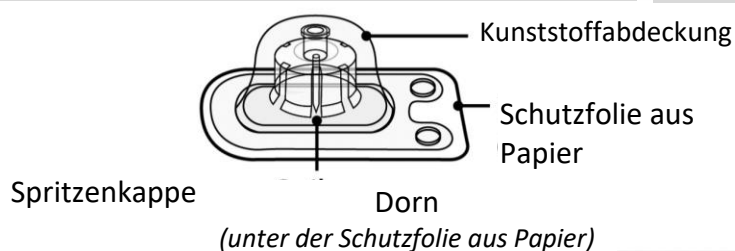
- 1 Glas-Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
- 1 sterilen Durchstechflaschen-Adapter mit integriertem 5 µm-Filter für die Rekonstitution
- 1 Fertigspritze mit Wasser für Injektionszwecke
- 1 Kolbenstange und Rücklaufsperr

Durchstechflasche mit Pulver

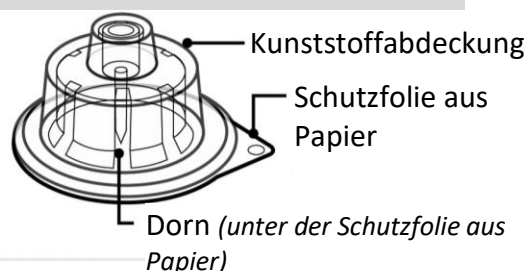


Durchstechflaschen-Adapter* und Verpackung

Durchstechflaschen-Adapter für 1 mg und 2 mg

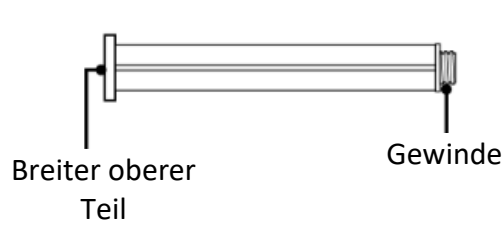


Durchstechflaschen-Adapter für 5 mg

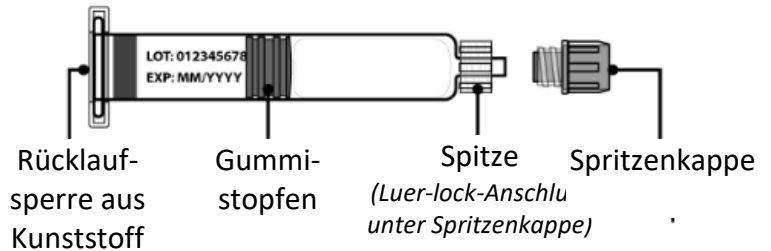


*** HINWEIS: Ihr CEVENFACTA-Set enthält nur einen Durchstechflaschen-Adapter.**

Kolbenstange für die Spritze

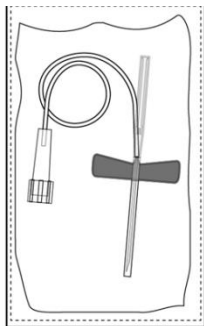


Fertigspritze mit Lösungsmittel



Zusätzlich benötigen Sie ein steriles Injektionsset (Butterfly-Nadel mit Schlauch), eine sterile Kunststoffspritze, sterile Alkoholtupfer und einen Kanülenabwurfbehälter, der den geltenden Bestimmungen und Vorschriften entspricht. **Diese Materialien sind nicht im Lieferumfang von CEVENFACTA enthalten.** Diese zusätzlichen Materialien erhalten Sie von Ihrem Arzt (z. B. über Ihre Apotheke oder das Hämophilie-Behandlungszentrum).

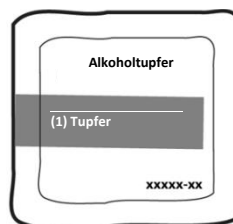
Infusionsset



Kunststoffspritze



Alkoholtupfer



Kanülenabwurfbehälter



1) Materialien bereitlegen und Durchstechflasche vorbereiten

- Nehmen Sie die Anzahl an CEVENFACTA-Sets heraus, die Sie für Ihre verschriebene Dosis benötigen, sowie ein steriles Injektionsset (nicht mitgeliefert) und einen Alkoholtupfer (nicht mitgeliefert).

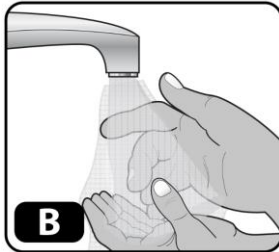
Verwenden Sie das Set nicht, wenn das Siegel gebrochen wurde oder Sie vermuten, dass das Set kontaminiert ist. Verwenden Sie stattdessen ein neues Set.

- Überprüfen Sie das Verfalldatum auf der Seite des Sets (**Abb. A**).

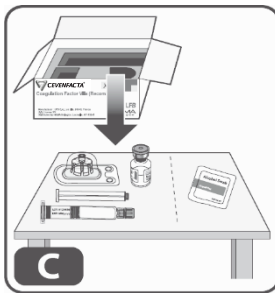
Nicht verwenden, wenn das Verfalldatum bereits abgelaufen ist.



- Überprüfen Sie die Bezeichnung, Stärke und Farbe der Verpackung, um sicherzustellen, dass sie das richtige Produkt enthält (die Verpackung mit 1 mg ist gelb, die Verpackung mit 2 mg ist grün und die Verpackung mit 5 mg ist violett).
- Reinigen Sie eine ebene Oberfläche, bevor Sie mit der Rekonstitution von CEVENFACTA beginnen.
- Waschen Sie Ihre Hände mit Seife und Wasser und trocknen Sie sie mit einem sauberen Handtuch oder einem Lufttrockner ab (**Abb. B**).



- Nehmen Sie den Inhalt eines Sets und einen Alkoholtupfer heraus. Legen Sie die Materialien auf einer sauberen Oberfläche ab (**Abb. C**).



- Überprüfen Sie den gesamten Inhalt des Sets. Stellen Sie sicher, dass jede Durchstechflasche eine passende farbige Spritze hat.

Verwenden Sie die Materialien nicht, falls sie heruntergefallen sind oder beschädigt wurden.
Verwenden Sie stattdessen ein neues Set.

- Bringen Sie die Durchstechflasche und die Fertigspritze auf Raumtemperatur (sofern dies noch nicht der Fall ist). Sie erreichen dies, indem Sie sie in Ihren Händen halten, bis sie ebenso warm sind wie Ihre Hände.

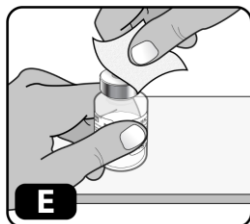
Verwenden Sie keine andere Methode, um die Durchstechflasche und die Fertigspritze zu erwärmen.

- Entfernen Sie die Plastikkappe von der Durchstechflasche (**Abb. D**).

Falls die Plastikkappe verloren wurde oder fehlt, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.



- Wischen Sie den Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer ab (**Abb. E**) und warten Sie einige Sekunden, bis der Gummistopfen trocken und möglichst keimfrei ist.

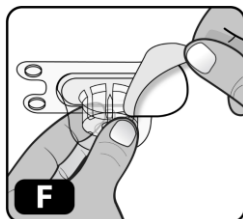


- Nach der Reinigung mit dem Tupfer **darf der Gummistopfen vor dem Anschluss des Durchstechflaschen-Adapters nicht mehr mit den Fingern oder anderen Gegenständen berührt werden**, da es dadurch zur Übertragung von Krankheitserregern kommen kann.

2) Durchstechflaschen-Adapter anbringen

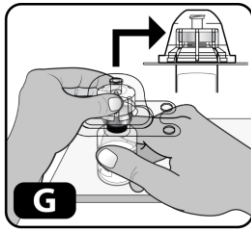
- Ziehen Sie die Schutzfolie aus Papier von der Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters ab (**Abb. F**).

Falls die Schutzfolie aus Papier nicht vollständig dicht oder eingerissen ist, verwenden Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht.

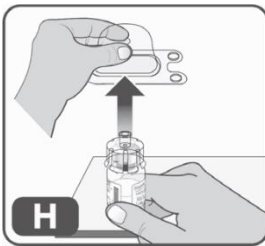


Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht mit Ihren Fingern aus der Schutzverpackung heraus. Wenn Sie den Dorn des Durchstechflaschen-Adapters berühren, können Sie Keime von Ihren Fingern auf den Dorn übertragen.

- Platzieren Sie die Durchstechflasche auf einer sauberen, ebenen Oberfläche und halten Sie sie mit einer Hand fest. Verwenden Sie Ihre andere Hand, um die Kunststoffverpackung (mit dem Durchstechflaschen-Adapter darin) direkt über die Durchstechflasche zu halten und richten Sie den Dorn des Adapters auf die Mitte des grauen Gummistopfens aus.
- Drücken Sie die Kunststoffverpackung fest herunter, so dass der Dorn des Durchstechflaschen-Adapters den Gummistopfen durchstößt (möglicherweise hören/sehen Sie ein „Einrasten“) (**Abb. G**).



- Drücken Sie die Kunststoffabdeckung leicht zusammen und ziehen Sie diese vom Durchstechflaschen-Adapter ab (**Abb. H**).



Berühren Sie nach dem Entfernen der Kunststoffverpackung nicht die Oberseite des Durchstechflaschen-Adapters, um keine Keime von Ihren Fingern zu übertragen.

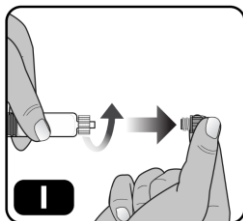
HINWEIS: Der Durchstechflaschen-Adapter für 5 mg sitzt möglicherweise nicht flach auf der Durchstechflasche auf, ist aber trotzdem vollständig funktionstüchtig. Wie bereits erwähnt, enthält Ihr CEVENFACTA-Set nur einen Durchstechflaschen-Adapter, und zwar den Adapter, der für die im Set enthaltene Durchstechflasche geeignet ist.

3) Schließen Sie die Fertigspritze an und montieren Sie die Kolbenstange

- Entfernen Sie die Spritzenkappe von der Fertigspritze, indem Sie den Korpus der Spritze mit einer Hand halten und die Spritzenkappe mit der anderen Hand (gegen den Uhrzeigersinn) herunterdrehen (**Abb. I**).

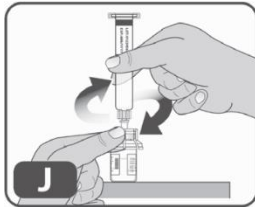
Berühren Sie nicht die Spitze der Spritze unter der Spritzenkappe, um keine Keime von Ihren Fingern zu übertragen.

Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, falls die Spritzenkappe verloren wurde oder fehlt.

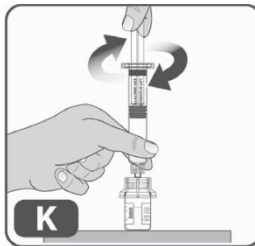


- Halten Sie den Durchstechflaschen-Adapter an den Rändern fest und drehen Sie die Fertigspritze (rechts im Uhrzeigersinn) mit einigen Drehungen darauf fest (**Abb. J**).

Achten Sie darauf, die Fertigspritze nicht zu fest aufzudrehen, damit diese später wieder entfernt werden kann.



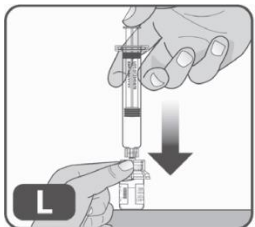
- Halten Sie zur Befestigung der Kolbenstange das breite obere Ende der Kolbenstange mit einer Hand und den Korpus der Spritze mit Ihrer anderen Hand.
- Führen Sie die Kolbenstange in die Spritze ein und schrauben Sie sie mit einigen Drehungen (rechts im Uhrzeigersinn) fest, so dass die Kolbenstange am grauen Gummistopfen der Spritze befestigt ist (**Abb. K**).



4) Mischen Sie das Arzneimittel in der Durchstechflasche

- Drücken Sie die Kolbenstange sehr langsam bis zum Anschlag in die Spritze hinein, damit die gesamte Flüssigkeit aus der Spritze in die Durchstechflasche transferiert wird (**Abb. L**).

Nicht zu schnell herunterdrücken, da es sonst zu einer übermäßigen Schaumbildung und Luft in der Durchstechflasche kommen kann.



- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig oder Rollen Sie diese zwischen den Händen, bis das gesamte Pulver aufgelöst ist (**Abb. M**).

Die Durchstechflasche nicht schütteln, da es sonst zur Bildung von Schaum und Luft kommt.



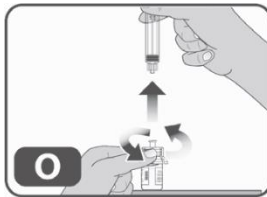
- Überprüfen Sie die gemischte Lösung (**Abb. N**). Sie sollte klar bis leicht trüb sein. Das Pulver sollte sich vollständig aufgelöst haben und die Flüssigkeit frei von Partikeln sein.

Verwenden Sie das Arzneimittel nicht, falls Sie nach dem Mischen Partikel oder eine Trübung in der Flüssigkeit bemerken. Beginnen Sie von neuem mit einem neuen Set.



5) Entfernen Sie die leere Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter

- Achten Sie darauf, kein Arzneimittel in die Spritze zu ziehen, wenn Sie die Spritze vom Durchstechflaschen-Adapter (gegen den Uhrzeigersinn) abschrauben, bis diese entfernt werden kann (**Abb. O**).



- Werfen Sie die leere Spritze in einen zugelassenen Kanülenabwurfbehälter (**Abb. P**).

Nehmen Sie dabei den Durchstechflaschen-Adapter nicht von der Durchstechflasche ab.

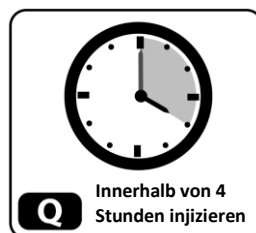
Berühren Sie nicht die Spitze des Luer-Lock-Anschlusses des Durchstechflaschen-Adapters. Wenn Sie diese Spitze des Durchstechflaschen-Adapters berühren, können Sie Keime von Ihren Fingern übertragen.



6) Mischen von zusätzlichen Durchstechflaschen und Injektion der Dosis

- Falls für Ihre Dosis mehr als eine Durchstechflasche benötigt wird, wiederholen Sie die oben genannten Schritte mit zusätzlichen Sets, bis Sie die erforderliche Dosis erreicht haben.
- Ziehen Sie das flüssige Arzneimittel mit einer sterilen Spritze aus Ihrer Apotheke, die groß genug ist, um die verschriebene Dosis aufzunehmen, aus der/den Durchstechflasche/n auf.
- CEVENFACTA muss innerhalb von 4 Stunden nach Rekonstitution verabreicht werden (**Abb. Q**).

Verwenden Sie es nicht, falls mehr als 4 Stunden seit der Rekonstitution vergangen sind.



- CEVENFACTA kann als intravenöse Injektion in 2 Minuten oder weniger entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes in Ihre Vene verabreicht werden.

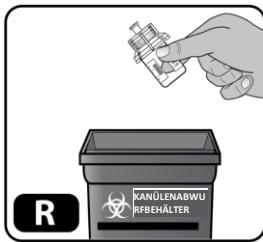
7) Entsorgen Sie die leere/n Durchstechflasche/n

- Entsorgen Sie die Durchstechflasche mit dem damit verbundenen Durchstechflaschen-Adapter, die Injektionsspritze und alle anderen Abfälle nach der Rekonstitution und Injektion sicher in einem zugelassenen Kanülenabwurfbehälter (**Abb. R**).

Entsorgen Sie die Materialien nicht mit dem normalen Haushaltsmüll.

Ziehen Sie vor der Entsorgung nicht den Durchstechflaschen-Adapter von der Durchstechflasche ab.

Verwenden Sie keine Materialien des Sets ein zweites Mal.



Befolgen Sie bei der ordnungsgemäßen Entsorgung des Kanülenabwurfbehälters die geltenden Bestimmungen und Vorschriften.

Lagerung

CEVENFACTA wird in einem Set geliefert, das bei Temperaturen von bis zu 30 °C aufbewahrt werden sollte.

Öffnen Sie den Inhalt des Sets erst dann, wenn Sie bereit für dessen Verwendung sind.

Spritzen mit rekonstituierter CEVENFACTA-Lösung dürfen nicht eingefroren oder gelagert werden.

Vermeiden Sie, dass rekonstituierte CEVENFACTA-Lösung einer direkten Lichteinwirkung ausgesetzt ist.

Wichtiger Hinweis

CEVENFACTA ist ausschließlich für die Injektion in eine Vene (intravenöse Verabreichung) bestimmt. Injizieren Sie es auf keine andere Weise, beispielsweise unter die Haut (subkutan) oder in einen Muskel (intramuskulär).

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal, falls Probleme auftreten.