

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske
CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske
CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1 mg eptacog beta (aktiveret) (45 KIU/hætteglas), hvilket svarer til en koncentration på ca. 1 mg/ml (45 KIU/ml), når det rekonstitueres med 1,1 ml vand til injektioner.

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske

Hvert hætteglas indeholder nominelt 2 mg eptacog beta (aktiveret) (90 KIU/hætteglas), hvilket svarer til en koncentration på ca. 1 mg/ml (45 KIU/ml), når det rekonstitueres med 2,2 ml vand til injektion.

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske

Hvert hætteglas indeholder nominelt 5 mg eptacog beta (aktiveret) (225 KIU/hætteglas), hvilket svarer til en koncentration på ca. 1 mg/ml (45 KIU/ml), når det rekonstitueres med 5,2 ml vand til injektion.

Styrken (IE) er bestemt ved anvendelse af en koagulationstest. 1 KIU svarer til 1 000 IU (International Units).

Eptacog beta (aktiveret) er en rekombinant koagulationsfaktor VIIa (rFVIIa) med en molekylmasse på ca. 50 000 dalton produceret af kaninmælk med rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske.

Hvidt til offwhite frysetørret pulver.
Solvens: klar og farveløs opløsning.

Opløsningen har en pH på cirka 6. Osmolaliteten er på cirka 290 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CEVENFACTA er indiceret til behandling af blødningsepisoder og til forebyggelse af blødning ved kirurgi eller invasive behandlinger, hos voksne og unge (12 år og ældre) i følgende patientgrupper:

- Hos patienter med medfødt hæmofili med inhibitorer med høj respons på koagulationsfaktorer VIII eller IX (dvs. ≥ 5 Bethesda Units (BU));
- Hos patienter med medfødt hæmofili med lavtitrede inhibitorer (BU < 5), men som forventes at have en høj anamnestisk respons på faktor VIII eller faktor IX administration eller som forventes at være refraktær over for øget dosering af FVIII eller FIX.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal startes og overvåges af en læge med erfaring i at behandle patienter med hæmofili og/eller blødersygdom.

Dosering

Dosering og varighed afhænger af blødningens placering og sværhedsgrad eller typen af kirurgi/behandling, behovet for akut hæmostase, administrationshyppigheden og patientens modtagelighed for såkaldte bypassing agents med FVIIa i forbindelse med tidligere blødningshændelser.

Resultaterne af laboratorie vurdering(er) af koagulation (protrombintid (PT)/international normaliseret ratio (INR), aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), FVII-koagulationsaktivitet (koagulationstid) (FVII:C)) hænger ikke nødvendigvis sammen med eller forudsiger dette lægemiddels hæmostatiske effektivitet.

Dosis, hyppighed og varighed af behandlingen med CEVENFACTA skal baseres på patientens kliniske respons og hæmostatiske evaluering.

Der er ikke fastlagt maksimalt tolererede doser for dette lægemiddel og kumulative daglige doser på over 1 025 µg/kg er ikke undersøgt.

Behandling af blødningsepisoder

Behandling med dette lægemiddel skal påbegyndes, så snart der opstår en blødningshændelse.

Den anbefalede startdosis skal justeres i henhold til kriterierne i Tabel 1.

Ved milde til moderate blødningsepisoder må varigheden af behandlingen i hjemmet ikke overstige 24 timer. Behandling i hjemmet må kun fortsættes efter samråd med hæmofilbehandlingscenteret.

Hvis der opstår tegn eller symptomer på kraftig blødning i hjemmet, skal patienterne straks søge lægehjælp. I mellemtiden kan der administreres en startdosis i hjemmet for at undgå forsinkelser i behandlingen.

Under alle omstændigheder, hvis der ikke opnås en tilstrækkelig hæmostatisk respons (f.eks. 24 timer efter første administration af CEVENFACTA for milde og moderate blødningsepisoder), bør alternative behandlinger overvejes.

Tabel 1: Dosering til behandling af blødningsepisoder

Blødningstype	Anbefalet dosering	Behandlingens varighed
Mild og moderat blødning	75 µg/kg gentages hver 3. time, indtil der opnås hæmostase. eller	Fortsæt behandling indtil sårheling og undgå tilbagevendende blødning efter hæmostase for at

Led, overfladisk muskel, bløddel og slimhinder.	<p>Startdosis på 225 µg/kg. Hvis der ikke opnås hæmostase inden for 9 timer, kan der administreres yderligere doser på 75 µg/kg hver 3. time efter behov for at opnå hæmostase.</p> <p>Følgende faktorer bør tages i betragtning, når startdosissen vælges for dette lægemiddel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blødningens sværhedsgrad og placering og behovet for akut hæmostase • Administrationshyppighed • Patientens modtagelighed for såkaldte bypassing agents med FVIIa i forbindelse med tidligere blødningshændelser 	<p>opretholde den hæmostatiske prop.</p> <p>Blødningens sværhedsgrad og placering er afgørende for behandlingens varighed.</p>
<p>Kraftig blødning</p> <p>Blødning der har en truende effekt på liv og lemmer, iliopsoas og dyb muskel med neurovaskulær skade, retroperitoneum, intrakranial eller gastrointestinal.</p>	<p>Start med 225 µg/kg og følg eventuelt op 6 timer senere med 75 µg/kg hver 2. time, indtil der opnås hæmostase.</p> <p>Efterfølgende dosering:</p> <p>Når hæmostase er opnået, bør beslutningen om dosering baseres på den kliniske vurdering og typen af blødning i betragtning af relevante advarsler og forsigtighedsregler (se pkt. 4.4).</p>	<p>Fortsæt behandling indtil sårheling og undgå tilbagevendende blødning.</p> <p>Blødningens sværhedsgrad og placering og brugen af andre prokoagulerende behandlinger bør være afgørende for behandlingens varighed.</p>

Der var begrænset erfaring med kraftige blødninger i det kliniske forsøg PerSept 1.

Forebyggelse af blødning under kirurgiske eller invasive behandlinger

Dosering af CEVENFACTA til forebyggelse af blødning under kirurgiske eller invasive behandlinger (perioperativ styring) kan ses i Tabel 2.

Tabel 2: Dosering i forbindelse med perioperativ styring af blødning

Type kirurgisk behandling	Anbefalet dosering	Behandlingens varighed
<p>Mindre indgreb</p> <p>Dette kan være en ukompliceret tandudtrækning, indføring af perifert centralt kateter, indlæggelse af et Port-a-Cath osv.</p>	<p>Startdosis: 75 µg/kg lige inden indgrebet eller starten på den invasive behandling og</p> <p>Efterfølgende doser: 75 µg/kg der gentages hver 2. time i de første 48 timer efter startdosis.</p>	<p>De fleste mindre indgreb skal behandles i 48 timer for at opnå hæmostase.</p> <p>Dette lægemiddel kan, efter lægens eget skøn, administreres mindre hyppigt end hver 2. time og/eller i under 48 timer.</p>
<p>Større indgreb</p>	<p>Præoperative og operative doser: 200 µg/kg lige inden indgrebet efterfulgt af 75 µg/kg hver 2. time under hele indgrebets varighed</p> <p>Følgende postoperative doser kan administreres:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De første 48 timer: 75 µg/kg hver 2. time 	<p>Dette lægemiddel skal administreres i mindst fem dage efter operationen (120 timer) og i så lang tid det er nødvendigt for at opnå</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Dag 3-4: 75 µg/kg hver 2. til 4. time • Dag 5-6: 75 µg/kg hver 2. til 6. time • Dag 7-10: 75 µg/kg hver 2. til 8. time • Dag 11 og frem: 75 µg/kg hver 2. til 12. time <p>Dosissen og doseringsintervallerne kan justeres af sundhedstjenesteyderen på baggrund af den kliniske vurdering og patientens modtagelighed for såkaldte bypassing agents med FVIIa.</p> <p>Efter indgrebet anbefales CEVENFACTA (75 µg/kg) også før fjernelse af dræn eller sting eller fysisk behandling.</p>	hæmostase og indtil sårheling.
--	--	--------------------------------

Det er vigtigt at holde nøje overvågning med tidlig påvisning af potentielle postoperative blødningshændelser, der kan kræve justering af doseringsintervallerne.

Særlig population

Doseringen hos ældre patienter og patienter med svækkede nyrer eller lever er endnu ikke etableret (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Virkningen af CEVENFACTA hos børn under 12 år er ikke etableret. De disponible data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefaling med hensyn til dosering.

I tråd med Det Europæiske Lægemiddelagenturs anbefalinger er det ikke relevant at bruge CEVENFACTA til behandling af medfødt hæmofili i den pædiatriske population fra fødsel og op til under seks måneder.

Administration

Instruktioner i rekonstitution af lægemidlet før administration kan ses i pkt. 6.6. Administrer opløsningen som en intravenøs bolusinjektion på to minutter eller derunder.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne er anført i pkt. 6.1.
Overfølsomhed over for kaniner eller kaninprotein.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Trombose

Der er begrænsede oplysninger om sikkerheden af dette lægemiddel hos patienter med tidligere arterielle og venøse tromboemboliske lidelser, fordi sådanne patienter var udelukket fra det kliniske

forsøg med CEVENFACTA. Sådanne reaktioner er blevet indberettet i kliniske forsøg og efter markedsføring af eptacog alfa og aPCC/PCC (aktiveret og ikke-aktiveret protrombinkompleks).

Følgende patienter have en øget risiko for tromboembolske hændelser i forbindelse med brug af dette lægemiddel:

- Patienter med tidligere medfødt eller erhvervet hæmofili, der samtidig behandles med aPCC/PCC eller andre hæmostatiske stoffer (se pkt. 4.5)
- Patienter med tidligere aterosklerose, koronararteriesygdom, cerebralvaskulær sygdom, knusningsskade, sepsis eller tromboemboli.

Patienter, der får dette lægemiddel, skal overvåges for udvikling af tegn og symptomer på aktivering af koagulationssystemet eller trombose. Når der er laboratoriebekræftelse på intravaskulær koagulation eller tilstedeværelse af klinisk trombose, skal dosis af lægemidlet mindskes eller behandlingen stoppes, afhængig af patientens tilstand.

Overfølsomhedsreaktioner

Der kan opstå overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, med dette lægemiddel. Symptomer herpå kan være nældefeber, kløe, udslæt, vejrtrækningsbesvær, hævelse omkring munden og halsen, trykken for brystet, hvæsen, svimmelhed eller besvimelse og lavt blodtryk. I tilfælde af overfølsomhedsreaktioner skal patienten stoppe behandlingen og straks søge læge.

Patienter med kendt IgE-baseret overfølsomhed over for kasein kan have en større risiko for overfølsomhedsreaktioner. Hvis der opstår tegn på overfølsomhed, skal behandlingen stoppes. Den efterfølgende behandling med dette lægemiddel skal baseres på en grundig vurdering af fordele og risici.

Neutraliserende antistoffer

Der kan dannes neutraliserende antistoffer, når dette lægemiddel anvendes. Hvis behandling med dette lægemiddel ikke resulterer i tilstrækkelig hæmostase, bør dannelsen af neutraliserende antistoffer mistænkes som den mulige årsag og, som klinisk angivet, bør der foretages test. Neutraliserende antistoffer over for andre produkter med Faktor VIIa er blevet observeret hos patienter med medfødt Faktor VII-mangel, en ikke-godkendt indikation på eptacog beta (aktiveret).

Ældre patienter

Sikkerheden og virkningen af dette lægemiddel er endnu ikke etableret blandt ældre patienter. Ingen tilgængelige data.

Patienter med svækkede nyrer eller lever

Sikkerheden og virkningen af dette lægemiddel er endnu ikke etableret blandt patienter med svækkede nyrer eller lever. Ingen tilgængelige data.

Natriumindhold

Lægemidlet indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. injektion, dvs. at det i det væsentlige er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med dette lægemiddel.

Klinisk erfaring med farmakologisk brug af andre produkter, der indeholder FVIIa, angiver, at der er en øget risiko for trombotiske hændelser, når det anvendes samtidig med aktiverede protrombinkompleksskoncentrater (se pkt. 4.4).

Baseret på et ikke-klinisk studie med eptacog alfa anbefales det heller ikke at kombinere med rFVIIa og rFXIII. Der er ingen tilgængelige data vedrørende interaktionen mellem rFVIIa og rFXIII.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af eptacog beta (aktiveret) til gravide kvinder.

For en sikkerheds skyld bør dette lægemiddel undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om eptacog beta (aktiveret) udskilles i human mælk. Der er ikke udført studier for at vurdere påvirkningen af eptacog beta (aktiveret) på mælkeproduktionen eller dets tilstedeværelse i modermælk. Det skal besluttes, om amning eller behandling med CEVENFACTA skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Dyreforsøg viste ingen direkte eller indirekte skadelig virkning på mandlig fertilitet. Der foreligger ingen fertilitetsdata for mennesker. Den potentielle risiko af eptacog beta (aktiveret) for den mandlige og kvindelige fertilitet er således ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Det aktive stof eptacog beta (aktiveret) kan have en mindre påvirkning på din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan opstå svimmelhed efter administrationen af det aktive stof eptacog beta (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

I alt modtog 103 patienter mindst én dosis af eptacog beta (aktiveret). Den samlede sikkerhedspopulation i den integrerede analyse (se Tabel 3) bestod af 75 unikke patienter i fire kliniske studier, der fik indgivet 3 418 injektioner i forbindelse med 1 117 behandlingsepisoder i alt. Størstedelen af de indberettede bivirkninger var ubehag på infusionsstedet (1,3 %), hæmatom på infusionsstedet (1,3 %), hæmatom efter behandling (1,3 %), reaktioner på infusionen (1,3 %), øget kropstemperatur (1,3 %), svimmelhed (1,3 %) og hovedpine (1,3 %). Otteogtyve (28) andre patienter fik en enkelt intravenøs bolusdosis af eptacog beta (aktiveret) i et femte klinisk studie (LFB-FVIIA-009-19). En oversigt over sikkerhedsdata fra LFB-FVIIA-009-19-studiet vises herefter.

Pædiatrisk population

Af de 75 patienter, der deltog i den integrerede analyse af sikkerheden, var 34 unge eller børn: 13 (17 %) var under 6 år, 15 (20 %) var mellem 6 og under 12 år og 6 (8 %) var under 18 år.

Bivirkningernes hyppighed, type og sværhedsgrad forventes at være den samme for børn som for voksne.

Bivirkninger opstillet i tabelform

I dette punkt defineres hyppighedskategorier som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er, med de alvorligste bivirkninger først.

Tabel 3 indeholder en liste over bivirkninger.

Tabel 3: Bivirkninger fra samlede kliniske studier

Systemorganklasse	Bivirkninger (foretrukken term)	Hyppighed
Nervesystemet	Svimmelhed	Almindelig
	Hovedpine	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ubehag på injektionsstedet	Almindelig
	Hæmatom på injektionsstedet	Almindelig
Undersøgelser	Øget kropstemperatur	Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Hæmatom efter behandlingen	Almindelig
	Reaktion i forbindelse med injektionen	Almindelig

I LFB-FVIIa-009-19-studiet blev der kun observeret en enkelt mild episode med hovedpine (i gruppen med 75 µg/kg) i forbindelse med eptacog beta (aktiveret), som var løst i slutningen af studiet. Der var ingen SAE.

Overordnet set ændrede sikkerhedsdataene fra 009-19-studiet ikke på sikkerhedsprofilen for CEVENFACTA, som beskrevet ovenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunogenicitet

I de samlede sikkerhedsdata for de tre centrale kliniske PerSept-studier havde 5 ud af 60 patienter en positiv screeningsanalyse for anti-CEVENFACTA-antistoffer ved baseline (før eksponering for dette lægemiddel) og på de efterfølgende kontrolbesøg. To patienter havde forbigående anti-CEVENFACTA-antistoffer med ekstra bekræftelsestest for anti-CEVENFACTA-antistoffer, som blev bekræftet som ikke-neutraliserende antistoffer.

Ingen patient udviklede anti-kanin-antistoffer mod mælkeprotein under behandlingen med dette lægemiddel. Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner er der mulighed for immunogenicitet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosis fra kliniske studier. Dosisskemaet må ikke overstige de anbefalede doser på grund af manglende oplysninger om, hvilke yderligere risici dette måtte medføre.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Blodkoagulationsfaktorer, ATC-kode: B02BD08

Virkningsmekanisme

Under normale betingelser er FVIIa den faktor, der starter koagulationen efter at have interageret med vævsfaktoren (TF) på cellens overflade. Når komplekset er dannet, omdanner det hovedsageligt faktor X til faktor Xa og også faktor IX til faktor IXa. Omdannelse af faktor X til faktor Xa initierer en fælles koagulationskaskade, hvori protrombin omdannes til trombin, og herefter omdannes fibrinogen til fibrin, hvorved der dannes et koagel på blødningsstedet (hæmostase). Denne reaktion forstærkes mange gange ved tilstedeværelse af faktor VIII og faktor IX.

Hos patienter med hæmofili A eller B er faktor VIII- og faktor IX-molekyler fraværende eller ikke-fungerende og forhindrer koagulationsamplifikation. Dette fører til invaliderende blødninger, der sommetider kan være livstruende.

Hos disse patienter aktiverer FVIIa koagulation gennem den naturlige "TF-afhængige" mekanisme. De terapeutiske doser, der er nødvendige for at opnå hæmostase ved hjælp af FVIIa, er dog meget højere end den normale cirkulerende FVII(a)-koncentration. Tilstedeværelsen af disse overnaturlige doser af FVIIa fremkalder to ekstra koagulationsveje.

På samme måde som den "TF-afhængige" virkningsmekanisme fører endnu en "TF-uafhængig" koagulationsvej til dannelsen af FXa på overfladen af de aktiverede blodplader, uden at der er behov for at forankre FVIIa på celleoverfladen og ændre dens struktur. Derudover dæmper brugen af høje FVIIa-doser også den naturlige og konstante inhibition af FVIIa med zymogenet FVII.

På en tredje koagulationsvej konkurrerer FVIIa med aktiveret protein C (aPC) ved at binde sig til endotelprotein C-receptoren (EPCR). FVIIa nedmodulerer således antikoagulationen ved at begrænse spaltningen af faktor Va, co-faktor FXa med aPC.

Kombinationen af disse tre koagulationsveje giver FVIIa mulighed for at omgå behovet for genoprettende hæmostase med FVIIIa eller FIXa i mangel af eller endda ved tilstedeværelse af inhibitorer.

Farmakodynamisk virkning

Laboratorie vurderinger af koagulation hænger ikke nødvendigvis sammen med eller forudsiger ikke dette lægemiddels hæmostatiske effektivitet.

I det kliniske 1b-studie viste dette lægemiddel en dosis- og koncentrationsafhængig farmakodynamisk virkning på koagulationssystemet, herunder en forkortelse af aPTT og PT, og øgning af trombingenerationstesten med blodplader (TGT) og maksimal koagelfasthed (fibrinbaseret tromboelastometri).

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af dette lægemiddel blev evalueret i tre kliniske fase 3-studier med i alt 60 mandlige patienter, der led af medfødt hæmofili A eller B med inhibitorer. Sikkerheden ved dette lægemiddel blev evalueret i disse tre kliniske studier og også i fase 1b-studiet (15 patienter) og i et ekstra klinisk studie med en PK-analyse som den primære målsætning (28 patienter), i 103 unikke mandlige patienter i alt, der led af medfødt hæmofili A eller B med inhibitorer.

Behandlingens virkning på blødninger hos voksne og unge:

PerSept 1 var et fase 3, multicenter, ikke-blindet, randomiseret overkrydsningsstudie med to startdoser. Den overordnede målsætning med dette studie var at vurdere sikkerheden og virkningen af to doser af lægemidlet på tværs af alle blødningsepisodernes sværhedsgrad (mild, moderat og kraftig) og at vurdere dets farmakokinetik. Ifølge studieprotokollen skulle patienter fra 12 år og derover (og op til 75 år) med medfødt hæmofili A eller B med inhibitorer til FVIII eller FIX (BU-tærskel for positiv inhibitortest sat til 5) inkluderes.

Patienter, der opfyldte alle adgangskriterier, blev randomiseret til at starte studiet med et behandlingsregime med enten 75 µg/kg eller 225 µg/kg af dette lægemiddel.

Syvogtyve voksne og unge patienter (fra 12 år til op til 65 år) blev inkluderet og evalueret i forbindelse med behandlingen af 468 blødningsepisoder med en median på 12 blødningsepisoder pr. patient.

Resultaterne af en analyse af andelen af vellykkede behandlinger af blødningsepisoder med en “god” eller “fremragende” respons (ved hjælp af en firepunkts vurderingsskala), uanset sværhedsgraden, 12 timer efter den første administration af dette lægemiddel (primært endepunkt for virkning), hvor manglende respons blev behandlet som mislykkede forsøg, kan ses i Tabel 4.

Tabel 4: Andelen af blødningsepisoder med en “God” eller “Fremragende” respons, uanset sværhedsgraden, 12 timer efter den første administration af CEVENFACTA (behandlet population) – Manglende respons blev behandlet som mislykkede forsøg - i PerSept 1 studiet

	Startdosis på tidspunktet for blødningsepisoden		Generelt (N=27)
	75 µg/kg (N=25)	225 µg/kg (N=25)	
Antal blødningsepisoder	252	216	468
Antal vellykkede behandlinger	204 (81,0 %)	195 (90,3 %)	399 (85,3 %)
Antal mislykkede behandlinger	48 (19,0 %)	21 (9,7 %)	69 (14,7 %)
Andel af vellykkede behandlinger [95 % CI]	0,810 [0,709, 0,910]	0,903 [0,829, 0,977]	0,853 [0,770, 0,935]
p-værdi ¹	<0,001	<0,001	<0,001

Forkortelse: CI = konfidensinterval.

Noter: Tabellen er stratificeret af den faktiske dosis på tidspunktet for blødningsepisoden. Patienter, der gennemførte fase A uden problemer med sikkerheden, fortsatte med fase B med det samme behandlingsregime med CEVENFACTA, som de blev randomiseret til i fase A (enten 75 µg/kg eller 225 µg/kg). Derefter blev patienten overført til det alternative behandlingsregime hver 12. uge indtil afslutningen af studiet.

¹p-værdien fra den ensidige normale tilnærmelsestest af $H_0: p \leq 0,55$, hvor p er den reelle andel af vellykket behandlede blødningsepisoder efter 12 timer, med justering af sammenhængen mellem blødningsepisoder for en given patient. Testen blev udført på niveau 0,0125 (justeret fra 0,025 til 0,0125 for at tage højde for multiplicitet ved test).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program til evaluering af virkningen af rekombinant faktor VII gennem prospektive kliniske forsøg).

Derudover blev størstedelen af blødningsepisoderne indberettet med en “god” eller “fremragende” vurdering efter 24 timer. Responsen var 96,7 % [93,3 %, 100 %] og 99,5 % [98,6 %, 100 %] med behandlingsregimer på henholdsvis 75 µg/kg og 225 µg/kg. Mediantiden for at en patient opnåede en “god” eller “fremragende” vurdering i forbindelse med en blødningsepisode var på 5,98 timer for 75 µg/kg doseringen og 3 timer for 225 µg/kg doseringen.

Med hensyn til forbruget af lægemidlet var der brug for en median på 1 og 2 injektioner til at behandle en blødningsepisode med doseringerne på henholdsvis 225 og 75 µg/kg.

PerSept 2 var et fase 3, globalt, multicenter, ikke-blindet, randomiseret overkrydsningsstudie af to startdoser. Det overordnede formål med dette studie var at vurdere sikkerheden og virkningen af to doseringer af lægemidlet på tværs af alle blødningsepisodernes sværhedsgrad (mild, moderat og

kraftig) og at vurdere dets farmakokinetik. Studiet inkluderede patienter på under 12 år med medfødt hæmofili A eller B med inhibitorer til FVIII eller FIX (BU-tærskel for positiv inhibitortest sat til 5). Patienter, der opfyldte alle adgangskriterier, blev randomiseret til at starte studiet med et behandlingsregime med enten 75 µg/kg eller 225 µg/kg af dette lægemiddel. Femogtyve børn (11,3 måneder til under 12 år) blev inkluderet og evalueret i forbindelse med behandlingen af 549 blødningsepisoder med en median på 17 blødningsepisoder pr. patient.

Resultater af en analyse af andelen af vellykkede behandlinger af blødningsepisoder med en “god” eller “fremragende” respons (ved hjælp af en firepunkts vurderingsskala), uanset sværhedsgraden, 12 timer efter den første administration af dette lægemiddel (primært endepunkt for virkning), med manglende respons betragtet som mislykkede behandlinger, kan ses i Tabel 5.

Tabel 5: Andelen af blødningsepisoder med en “God” eller “Fremragende” respons, uanset sværhedsgraden, 12 timer efter den første administration af CEVENFACTA (behandlet population) - i PerSept 2 studiet

	Startdosis på tidspunktet for blødningsepisoden		Generelt (N=25)
	75 µg/kg (N=23)	225 µg/kg (N=24)	
Antal blødningsepisoder	239	310	549
Antal vellykkede behandlinger	158 (66,1 %)	190 (61,3 %)	348 (63,4 %)
Antal mislykkede behandlinger	81 (33,9 %)	120 (38,7 %)	201 (36,6 %)
Andel af vellykkede behandlinger [95 % CI]	0,661 [0,530, 0,792]	0,613 [0,487, 0,739]	0,634 [0,517, 0,751]
p-værdi ¹	0,048	0,164	0,080

Forkortelse: CI = konfidensinterval.

Noter: Tabellen er stratificeret af den faktiske behandling på tidspunktet for blødningsepisoden. Patienter, der gennemførte fase A uden problemer med sikkerheden fortsatte med fase B med det samme behandlingsregime, som de blev randomiseret til i fase A (enten 75 µg/kg eller 225 µg/kg). Derefter blev patienten overført til det alternative behandlingsregime hver 12. uge, indtil afslutningen af studiet.

¹ p-værdi fra den ensidige normale tilnærmelsestest af $H_0: P \leq 0,55$, hvor p er den reelle andel af vellykket behandlede milde/moderate/kraftige blødningsepisoder efter 12 timer, med justering af sammenhængen mellem blødningsepisoder for en given patient. Testen blev udført på niveau 0,0125 (justeret fra 0,025 til 0,0125 for at tage højde for multiplicitet ved test).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program til evaluering af virkningen af rekombinant faktor VII gennem prospektive kliniske forsøg)

Resultaterne vedrørende den opnåede virkning anses for at være usikre for PerSept 2: Det primære endepunkt for virkning blev ikke opfyldt (dvs. Objective Performance Criterion (OPC) blev ikke overskredet). Se pkt. 4.2.

Virkning hvad angår forebyggelse af blødninger i kirurgiske og invasive behandlinger:

PerSept 3 var et fase 3, multicenter, ikke-blindet, enarmet studie, der evaluerede sikkerheden og virkningen af dette lægemiddel hos patienter fra 6 måneder og op til 75 år, som havde hæmofili A eller B med inhibitorer til FVIII eller FIX (BU-tærskel for positiv inhibitortest sat til 5), og som var indstillet til en planlagt kirurgisk eller anden invasiv behandling. Tolv patienter blev indlemmet i studiet (6 i gruppen med mindre kirurgi og 6 i gruppen med større kirurgi).

I forbindelse med en større kirurgisk/invasiv behandling blev behandlingen administreret som en startbolusdosis på 200 µg/kg via intravenøs injektion i op til 2 minutter lige før det kirurgiske snit eller starten af den invasive behandling. I forbindelse med en mindre planlagt kirurgisk/invasiv behandling

blev dette lægemiddel administreret som en startbolusdosis på 75 µg/kg via intravenøs injektion i op til 2 minutter lige før det kirurgiske snit eller starten af den invasive behandling. Både hvad angår mindre og større behandlinger, blev administrationen ikke gentaget hyppigere end hver 2. time med en dosis på 75 µg/kg under og efter den kirurgiske/invasive behandling. Medianvarigheden for eksponering var på 18 dage (større behandlinger) og 2,2 dage (mindre behandlinger).

Det primære endepunkt for virkning var procentdelen af kirurgiske eller andre invasive behandlinger, der havde en "god" eller "fremragende" respons på behandlingen 48 (±4) timer efter den sidste administration af dette lægemiddel, som vurderet af investigator. Denne vurdering var baseret på alle de vurderinger, der blev udført på patienten på hvert tidspunkt, men den tog også hensyn til kirurgens intraoperative hæmostatiske vurdering, antallet af (indgreb i forbindelse med) blødningsepisoder, udsvinger, blodtransfusioner og mængden af lægemiddel, der blev brugt. Den primære analyse var baseret på ikke-manglende vurderinger.

6 voksne (op til 56 år) og 6 pædiatriske patienter (1 ung (14 år) og 5 børn (2 til 9 år)) fik dette lægemiddel i forbindelse med 12 invasive behandlinger i alt, hvoraf 6 var større og 6 var mindre behandlinger. Fire patienter, som tidligere havde deltaget i PerSept 1 (2 patienter) og PerSept 2 (2 patienter) blev inkluderet i PerSept 3.

Af de 12 kirurgiske behandlinger, der blev udført, blev 9 (81,8 %) af behandlingerne indberettet af investigator som vellykkede (med en "god" eller "fremragende" respons) 48 timer efter den sidste administration af dette lægemiddel, 2 (18,2 %) af behandlingerne blev indberettet som mislykkede (med en "dårlig" respons), og 1 vurdering manglede, da patienten afbrød studiet (tilbagetrækning af samtykke) før vurderingen efter 48 timer.

De 2 mislykkedes behandlinger ("dårlig" respons) var i gruppen med større kirurgi. Responsen på den ene af behandlingerne fik tildelt kategorien "dårlig" på grund af en afbrydelse af studiet som følge af en behandlingsfremkaldt bivirkning (TEAE) med døden til følge (blødning efter behandlingen inden for 2 dage efter den sidste dosis af dette lægemiddel med nødbehandling mod blødning inden for 52 timer efter den sidste dosis af dette lægemiddel). Dette var en patient, der oplevede blødning 1 dag efter administration af lægemidlet efter behandlingen, og derefter kraftig gastrointestinal blødning 3 dage efter administration af lægemidlet og alvorligt blodtab med døden til følge samme dag. Den gastrointestinale blødning og blodtabet blev oprindeligt indberettet som sandsynligvis ikke forbundet og blev derefter af investigator opdateret til muligvis forbundet med lægemidlet. Endelig, efter en fornyet vurdering af det uafhængige Data Monitoring Committee (DMC) og Sponsor, blev årsagssammenhængen betragtet som "ikke forbundet". Den anden mislykkede behandling krævede nødbehandling på dag 7 efter operationen, hvorefter det blev bestemt, at patientens behandling var mislykket.

Den intraoperative hæmostatiske virkning blev vurderet til "fremragende" eller "god" for alle 12 af de mindre og større kirurgier. Det gennemsnitligt vurderede faktiske intraoperative blodtab var lavere sammenlignet med det gennemsnitlige maksimalt forventede blodtab (for en patient uden blødersygdom, der gennemgik den samme behandling) for både mindre kirurgier (2,3 ml for faktiske intraoperative blodtab og 4,2 ml for maksimalt forventede blodtab) og større kirurgier (henholdsvis 270,0 ml og 350,0 ml).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den farmakokinetiske evaluering blev foretaget i det kliniske studie LFB-FVIIA-009-19 hos 28 patienter med hæmofili A, med eller uden inhibitorer til FVIII (gennemsnitsalder på 37,2 (median 15,1 (interval 19-70 år)), der fik en enkelt dosis af eptacog beta (aktiveret) (enten 75 µg/kg eller 225 µg/kg).

Dette lægemiddel viste en farmakokinetisk profil, der kan sammenlignes med andre rhFVIIa-produkter med en øgning i plasmaniveauer kort tid efter injektionen efterfulgt af et dobbelt eksponentielt henfald fra den maksimale koncentration til niveauet er tilbage til baseline ca. 8-12 timer efter administration.

Data blev analyseret ved hjælp af en ikke-opdelt analyse (NCA). Resultaterne fra den farmakokinetiske analyse efter intravenøs administration af en enkelt bolusdosis af enten 75 µg/kg eller 225 µg/kg af dette lægemiddel til 28 voksne patienter kan ses i Tabel 6.

Tabel 6: Farmakokinetiske parametre for CEVENFACTA (geometrisk gennemsnit [CV%]) hos voksne

Parameter (geometrisk gennemsnit (CV%))	C _{max} (ng/ml)	Tilbud (l/t)	V _d (L)	AUC _{0-inf} (ng*t/ml)	t _{1/2} (t)
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}= Maksimal plasmakoncentration; AUC_{0-inf} = Område under kurven fra tid 0 til uendeligt; t_{1/2}= Terminal halveringstid; V_d= Distributionsvolumen

Den ikke-opdelte analyse viste en omtrentlig dosisproportionalitet mellem 75 µg/kg og 225 µg/kg med eptacog beta (aktiveret), hvor det geometriske gennemsnit AUC_{0-inf} og C_{max} steg med hhv. 3,5 og 3,4 gange, for en dosis, der steg med 3,0 gange.

Det skal bemærkes, at der blev observeret højere eksponering (AUC og C_{max}) ved stigende kropsvægt (særligt relevant for svært overvægtige personer) ved begge tilgængelige doser (75µg/kg og 225µg/kg). Vi erkender, at der på nuværende tidspunkt er meget få data for denne undergruppe, men de potentielle anbefalede doseringer vil blive opdateret, så snart der er nok tilgængelige data.

Der findes begrænsede farmakokinetiske data for den ældre population: 3 ældre patienter fra PK-studiet LFB-FVIIA-009-19 blev inkluderet i de kliniske studier, heraf var 1 patient på 70 år med i gruppen, der fik en enkelt intravenøs dosis på 75 µg/kg og 2 (den ældste var 67 år) var med i gruppen, der fik en enkelt intravenøs dosis på 225 µg/kg.

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data fra begge patienter med svækkede nyrer og lever.

Der er ikke udført nogen kliniske studier med dette lægemiddel for at evaluere massebalancen. Baseret på den tilgængelige litteratur forventes det stadigvæk, at metabolisme sker gennem proteolyse i leveren og udskillelse via urin og fæces (aminozyrer).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Alle fund i det non-kliniske sikkerhedsprogram var forbundet med den farmakologiske virkning af rFVIIa.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Argininhydrochlorid
Isoleucin
Trinatriumcitratdihydrat
Glycin
Lysinhydrochlorid
Polysorbat 80
Saltsyre (til pH-justering)

Solvens

Vand til injektion

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter rekonstitution skal produktet opbevares i hætteglasset og administreres inden for 4 timer. Eventuel ubrugt opløsning skal kasseres 4 timer efter rekonstitution.

Læs pkt. 6.6 for yderligere oplysninger om rekonstitution.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Må ikke nedfryses.
Hold hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Se pkt. 6.3 for oplysninger om opbevaringsbetingelser for det rekonstituerede lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Hver pakning indeholder:

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske

- 1 hætteglas i glas med pulver (1 mg) til injektionsvæske,
- 1 steril hætteglasadapter til rekonstitution udstyret med et 5 µm filter,
- 1 forfyldt sprøjte med vand til injektioner (1,1 ml),
- 1 stempelstang med bagstopper.

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske

- 1 hætteglas i glas med pulver (2 mg) til injektionsvæske,
- 1 steril hætteglasadapter til rekonstitution udstyret med et 5 µm filter,
- 1 forfyldt sprøjte med vand til injektioner (2,2 ml),
- 1 stempelstang med bagstopper.

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske

- 1 hætteglas i glas med pulver (5 mg) til injektionsvæske,
- 1 steril hætteglasadapter til rekonstitution udstyret med et 5 µm filter,
- 1 forfyldt sprøjte med vand til injektioner (5,2 ml),
- 1 stempelstang med bagstopper.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

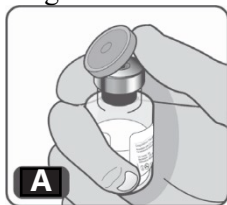
Efter rekonstitution med det medfølgende sæt, skal opløsningen fremstå som en klar til grumset farveløs væske uden fremmede partikler.

Det rekonstituerede lægemiddel skal inspiceres for synligt partikelmateriale før administration. Brug ikke opløsninger, der er uklare eller har aflejringer.

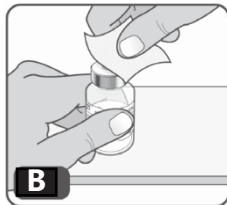
Rekonstitutionsvejledning

Der skal altid anvendes aseptisk teknik og en flad arbejdsoverflade under rekonstitutionsproceduren.

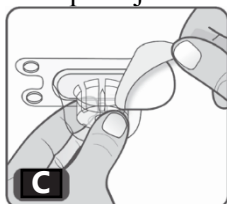
1. Hætteglasset med CEVENFACTA-pulver og sprøjten, der er forfyldt med solvens skal opbevares ved stuetemperatur (mellem 15° C og 25° C) efter rekonstitution.
2. Fjern plastlåget fra hætteglasset (**Fig. A**). Hvis plastlåget mangler, må hætteglasset ikke bruges.



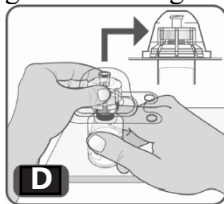
3. Tør gummiproppen på hætteglasset af med en spritserviet. Lad spritten tørre. Efter rengøring med spritservietten **må du ikke røre ved gummiproppen med dine fingre, og den må ikke komme i kontakt med nogen anden genstand, indtil hætteglasadapteren sættes fast, da den kan overføre bakterier (Fig. B).**



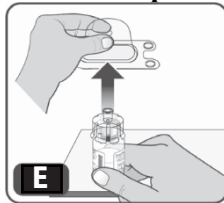
4. Åbn pakningen med hætteglasadapteren ved at rive beskyttelsespapiret over uden at røre ved den indvendige del. Tag ikke hætteglasadapteren ud af pakningen. Spidsen af adapteren skal være på linje med midten af den grå gummiprop (**Fig. C**).



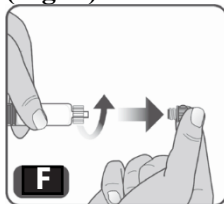
5. Vend pakningen over. Pres hårdt ned for at føre spidsen på hætteglasadapteren helt ind gennem hætteglassets gummiprop (**Fig. D**).



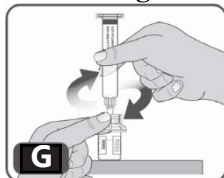
6. Klem forsigtigt plastbeskyttelsen og løft for at fjerne den fra hætteglasadapteren. **Rør ikke ved den eksponerede spids på hætteglasadapteren (Fig. E).**



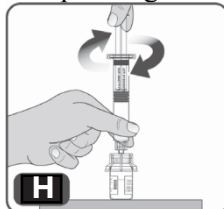
7. Fjern sprøjtehætten fra den forfyldte sprøjte ved at holde på sprøjtehuset med den ene hånd og bruge den anden hånd til at løsne sprøjtehætten med (drej mod venstre). **Rør ikke ved sprøjtespidsen. Brug ikke den forfyldte sprøjte, hvis sprøjtehætten er løs eller mangler (Fig. F).**



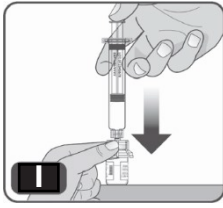
8. Hold på kanten af hætteglasadapteren og drej den forfyldte sprøjte (drej mod højre) et par omgange, indtil den begynder at stramme. **Vær forsigtig med ikke at stramme for meget, da du får brug for at fjerne sprøjten igen senere (Fig. G).**



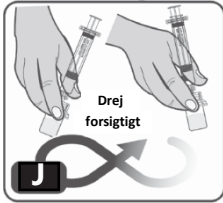
9. Tag stempelstangen i den brede ende med den ene hånd og sprøjtehuset med den anden hånd. Før stempelstangen ind i sprøjten og drej derefter et par omgange (mod højre), så stempelstangen sidder fast på sprøjtes grå gummiprop (**Fig. H**).



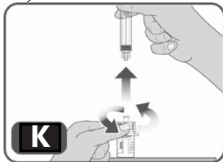
10. Skub stempelstangen meget langsomt ned i bunden af sprøjten for at overføre al væsken fra sprøjten til hætteglasset. **Skub ikke for hurtigt, da det kan føre til for meget skum og luft i hætteglasset (Fig. I).**



11. Drej hætteglasset forsigtigt eller rul det mellem hænderne, indtil alt pulveret er opløst. **Ryst ikke hætteglasset, da det vil danne skum og luft (Fig. J).**



12. Løsn sprøjten fra hætteglasadapteren (drej mod venstre), indtil den er helt fri, uden at trække noget af lægemidlet tilbage i sprøjten. Tag ikke hætteglasadapteren ud af hætteglasset (**Fig. K**).



13. Træk det flydende lægemiddel op fra hætteglasset (hætteglassene) med en sprøjte, som du fik udleveret af apoteket, og som er stor nok til at indeholde den ordinerede dosis.

Hvis din dosis kræver mere end et hætteglas, skal du gentage de ovenstående trin med yderligere sæt, indtil du har nået den ønskede dosis.

Administrationsvejledning

Lægemidlet skal administreres inden for 4 timer efter rekonstitution.

Lægemidlet kan administreres på 2 minutter eller derunder som intravenøs infusion.

Bortskaffelsesvejledning

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER
EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL
LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER <BETINGEDE
OMSTÆNDIGHEDER> <SÆRLIGE VILKÅR>**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Æske (1 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske

eptacog beta (aktiveret)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

eptacog beta (aktiveret) 1 mg/hætteglas (45 KIU/hætteglas), 1 mg/ml efter rekonstitution

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: Argininhydrochlorid, isoleucin, trisodiumcitratdihydrat, glycine, lysinhydrochlorid, polysorbat 80, saltsyre

Solvens: vand til injektioner

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske

Hver pakning indeholder:

1 hætteglas med pulver

1 sprøjte med steril solvens

1 stempelstang

1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til engangsadministration.

Skal administreres inden for 4 timer efter rekonstitution.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30° C.
Må ikke nedfryses.
Hold hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1664/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CEVENFACTA 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

Hætteglas med pulver (1 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske
eptacog beta (aktiveret)
IV

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

Forfyldt sprøjte med solvens (1,1 ml)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til CEVENFACTA 1 mg

Vand til injektioner

IV

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1,1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Æske (2 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske

eptacog beta (aktiveret)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

eptacog beta (aktiveret) 2 mg/hætteglas (90 KIU/hætteglas), 1 mg/ml efter rekonstitution

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: Argininhydrochlorid, isoleucin, trinitiumcitratdihydrat, glycine, lysinhydrochlorid, polysorbat 80, saltsyre

Solvens: vand til injektioner

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske

Hver pakning indeholder:

1 hætteglas med pulver

1 sprøjte med steril solvens

1 stempelstang

1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til engangsadministration.

Skal administreres inden for 4 timer efter rekonstitution.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30° C.
Må ikke nedfryses.
Hold hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1664/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CEVENFACTA 2 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Hætteglas med pulver (2 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske
eptacog beta (aktiveret)
IV

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Forfyldt sprøjte med solvens (2,2 ml)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til CEVENFACTA 2 mg
Vand til injektioner
IV

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2,2 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Æske (5 mg)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske

eptacog beta (aktiveret)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

eptacog beta (aktiveret) 5 mg/hætteglas (225 KIU/hætteglas), 1 mg/ml efter rekonstitution

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: Argininhydrochlorid, isoleucin, trinitriumcitratdihydrat, glycin, lysinhydrochlorid, polysorbat 80, saltsyre

Solvens: vand til injektioner

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske

Hver pakning indeholder:

1 hætteglas med pulver

1 sprøjte med steril solvens

1 stempelstang

1 hætteglasadapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til engangsadministration.

Skal administreres inden for 4 timer efter rekonstitution.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30° C.
Må ikke nedfryses.
Hold hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1664/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

CEVENFACTA 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Hætteglas med pulver (5 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske
eptacog beta (aktiveret)
IV

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Forfyldt sprøjte med solvens (5,5 ml)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til CEVENFACTA 5 mg
Vand til injektioner
IV

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5,2 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

CEVENFACTA 1 mg (45 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske
CEVENFACTA 2 mg (90 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske
CEVENFACTA 5 mg (225 KIU) pulver og solvens til injektionsvæske
eptacog beta (aktiveret)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge CEVENFACTA
3. Sådan skal du bruge CEVENFACTA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsanvisning til CEVENFACTA

1. Virkning og anvendelse

CEVENFACTA indeholder det aktive stof eptacog beta (aktiveret), en rekombinant koagulationsfaktor VIIa (rhFVIIa).

CEVENFACTA bruges til voksne og unge (12 år og derover), der er født med hæmofili A eller B, og som har udviklet inhibitorer (antistoffer). Det bruges til:

- behandling af blødningsepisoder,
- styring af blødning under kirurgi.

Sådan virker CEVENFACTA

Lægemidlet virker ved at få blodet til at koagulere på blødningsstedet, når kroppens egne koagulationsfaktorer ikke virker.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge CEVENFACTA

Brug ikke CEVENFACTA

- hvis du er allergisk over for eptacog beta (aktiveret) eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6),
- hvis du er allergisk over for kaniner eller kaninproteiner.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til din læge, før du begynder behandlingen med CEVENFACTA, hvis noget af følgende gælder for dig,:

- Hvis du tidligere har lidt af aterosklerose (når dine arterier er indsnævrede), koronararteriesygdom (hjertesygdom pga. indsnævring af de blodkar, der forsyner hjertet med blod), cerebralvaskulær sygdom (sygdom i de blodkar, der forsyner hjernen med blod), en knusningsskade, sepsis (alvorlig blodinfektion) eller blodpropper.
- Hvis du lider af en hjertesygdom, hjertefejl, unormale hjerterytmer.
- Hvis du har fået foretaget operation for blodpropper i lungerne eller hjertet.
- Hvis du har eller har haft andre sygdomme.

Patienter med kendt allergi over for kasein kan have en større risiko for overfølsomhedsreaktioner. Hvis der opstår tegn på overfølsomhed, skal behandlingen stoppes og du skal straks søge læge. Symptomer herpå kan være nældefeber (kløende hævelse under huden), kløe, udslæt, vejrtrækningsbesvær, hævelse omkring munden og halsen, trykken for brystet, hvæsen, svimmelhed eller besvimelse og lavt blodtryk.

Selvom følgende sygdomme ikke er blevet observeret, så kan de opstå i forbindelse med CEVENFACTA:

- Blodpropper i arterierne i hjertet (som kan føre til hjertetilfælde eller hjertekrampe), i hjernen (som kan føre til slagtilfælde) eller i lungerne eller de dybe vener. Symptomer kan inkludere hævelse og smerte i arme, ben eller mave, brystsmerte, kortåndethed, følelses- eller bevægelsestab og nedsat bevidsthed og taleevne.
- Overfølsomhed og anafylaktiske reaktioner. Symptomer herpå kan være nældefeber (kløende hævelse under huden), kløe, udslæt, vejrtrækningsbesvær, hævelse omkring munden og halsen, trykken for brystet, hvæsen, svimmelhed eller besvimelse og lavt blodtryk.
- Inhibitorer (antistoffer) der kan forårsage blødningsproblemer.

Hvis nogle af disse sygdomme gælder for dig, skal du tale med din læge, før du bruger CEVENFACTA.

Det er vigtigt, at du noterer batchnummeret på dit CEVENFACTA. Det vil sige, at hver gang du får en ny pakning med CEVENFACTA, skal du notere datoen og batchnummeret (som står på æsken efter Lot) og gemme disse oplysninger på et sikkert sted.

Brug til unge

De angivne advarsler og forsigtighedsregler gælder både for voksne og unge (12 år og op).

Andre lægemidler end CEVENFACTA

Fortæl din læge, hvis du bruger, for nylig har brugt eller kommer til at bruge nogen andre lægemidler.

Du bør tale med din læge, før du begynder at bruge CEVENFACTA:

- Hvis du bruger eller for nylig har brugt en anden aktiveret faktor VII, eller aktiverede eller ikke-aktiverede protrombinkomplekskoncentrater.
- Hvis du bruger eller for nylig har brugt faktor XIII,

Når disse lægemidler kombineres med CEVENFACTA kan det nemlig øge risikoen for tromboembolske hændelser (dannelse af blodpropper i venerne).

Du bør tale med din læge, før du begynder at bruge CEVENFACTA sammen med disse lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Evne til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner

Der kan opstå svimmelhed efter administration af CEVENFACTA. Du bør undlade at køre bil eller bruge maskiner, når du oplever dette symptom.

CEVENFACTA indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. injektion, dvs. at det i det væsentlige er natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge CEVENFACTA

Behandlingen med dette lægemiddel skal startes og overvåges af en læge med erfaring i at behandle patienter med hæmofili og/eller blødersygdom.

CEVENFACTA leveres i pulverform, der skal blandes op (rekonstitueres) med en solvens og injiceres i en vene (intravenøs injektion). Se brugsvejledningen i slutningen af denne indlægsseddel (punkt 7).

Hvornår skal du bruge lægemidlet

Lægemidler der skal injiceres kræver særlig oplæring. Forsøg ikke at injicere dig selv, medmindre sundhedspersonalet eller dit hæmofilicenter har lært dig, hvordan du gør.

Mange personer, der har inhibitorer, lærer at injicere sig selv eller gøre det med hjælp fra et familiemedlem. Så snart du er oplært, har du brug for mere injektionsudstyr sammen med dit CEVENFACTA-sæt, således at du selv kan behandle dine blødningsepisoder i hjemmet. Sørg for, at du har alt det nødvendige injektionsudstyr, før du begynder at gøre dit lægemiddel klar til injektion. Du får udleveret dette ekstra injektionsudstyr af en sundhedsperson (f.eks. din apoteker eller dit hæmofilibehandlingscenter).

CEVENFACTA kan injiceres på et hæmofilicenter, hos en sundhedstjenesteudbyder eller i hjemmet. Behandling er vigtig fra det første tegn på blødning for at sikre en bedre blødningshåndtering.

Start behandlingen af en blødning, så tidligt som muligt, helst inden for 2 timer.

- I tilfælde af en mild eller moderat blødning (f.eks. led, overfladisk muskel, bløddeler og slimhinder), skal du behandle dig selv så hurtigt som muligt, helst i hjemmet.
- I tilfælde af en kraftig blødning (f.eks. blødning, der har en truende effekt på liv og lemmer [arme eller ben], intrakranial [bag kraniet] eller gastrointestinal [i maven eller tarmen] blødning), bør du kontakte din læge.

Kraftige blødninger behandles som regel på sygehuset, og der kan indgives en dosis med CEVENFACTA på vejen derhen.

Du må ikke behandle dig selv i mere end 24 timer uden at spørge din læge til råds først.

- Hver gang du bruger dette lægemiddel, skal du fortælle det til sundhedstjenesteudbyderen, så hurtigt som muligt.
- Hvis det ikke er muligt at kontrollere blødningen inden for 24 timer, skal du straks kontakte sundhedstjenesteudbyderen eller alarmtjenesten. Du har formodentligt brug for behandling på sygehuset.

Følg vejledningen i rekonstitution af lægemidlet før administration i **Brugsanvisningen** i slutningen af indlægssedlen (punkt 7).

Injicer opløsningen i din vene på to minutter eller derunder.

Brug altid dette lægemiddel, som din læge har fortalt dig. Spørg din læge til råds, hvis du er i tvivl.

Dosis

Din sundhedstjenesteudbyder fortæller dig, hvor meget CEVENFACTA du skal bruge, og hvornår du skal bruge dette lægemiddel, baseret på din vægt, tilstand og blødningstype.

Behandling af blødningsepisoder

Behandling med dette lægemiddel skal startes, så snart der opstår en blødningshændelse.

Milde og moderate blødninger

Ved milde og moderate blødningsepisoder må behandlingen i hjemmet ikke vare i mere end 24 timer. Fortsat behandling i hjemmet efter 24 timer kan kun ske efter samråd med hæmofilibehandlingscenteret.

Kraftige blødninger

Du skal straks søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på kraftig blødning i hjemmet. Der kan administreres en startdosis på vejen hen til hæmofilibehandlingscenteret eller til din sundhedstjenesteudbyder for at undgå forsinkelse i behandlingen.

Brug altid dette lægemiddel, som angivet i indlægssedlen eller som din læge har fortalt dig. Spørg din læge til råds, hvis du er i tvivl.

Administrationsmetode

Følg vejledningen i rekonstitution af lægemidlet før administration og i administrationsmetoden i **Brugsanvisningen** i slutningen af indlægssedlen (punkt 7).

Hvis du har brugt for meget CEVENFACTA

Hvis du har brugt for meget CEVENFACTA, skal du straks søge lægehjælp.

Hvis du har glemt at bruge CEVENFACTA

Hvis du har glemt at bruge CEVENFACTA, skal du tale med din læge.

Spørg lægen, hvis der er noget du er i tvivl om vedrørende dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger

(forekommer hos 1 til 10 personer)

- Svimmelhed
- Hovedpine
- Ubehag på injektionsstedet
- Blåt mærke på injektionsstedet (hæmatom)
- Øget kropstemperatur
- Hæmatom efter behandlingen
- Reaktion i forbindelse med injektionen

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30° C.
Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Brug kun det udstyr, der fulgte med sættet, til rekonstitution af CEVENFACTA.

Efter rekonstitution skal produktet opbevares i hætteglasset og gives inden for 4 timer.

Eventuel ubrugt opløsning skal smides ud 4 timer efter rekonstitution.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis der er partikler i væsken, eller hvis væsken er uklar efter blanding.

Du må ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Disse foranstaltninger er vigtige af hensyn til miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CEVENFACTA indeholder

- Det aktive stof er rekombinant koagulationsfaktor VIIa (eptacog beta (aktiveret))
 - De andre hjælpestoffer er:
 - Pulver: argininhydrochlorid, isoleucin, trisodiumcitratdihydrat, glycin, lysinhydrochlorid, polysorbat 80, saltsyre (til pH-justering).
 - Solvens: vand til injektioner.
- Se punkt 2 "CEVENFACTA indeholder natrium".

Pulveret til injektionsvæske indeholder: 1 mg/hætteglas (svarende til 45 KIU/hætteglas), 2 mg/hætteglas (svarende til 90 KIU/hætteglas), 5 mg/hætteglas (svarende til 225 KIU/hætteglas). Efter rekonstitution er injektionsvæskekoncentrationen på ca. 1 mg/ ml (45 KIU/ ml) eptacog beta (aktiveret). 1 KIU svarer til 1.000 IU (International Units).

Udseende og pakningsstørrelser

Hætteglasset indeholder et hvidt til offwhite frysetørret pulver og sprøjten, der er forfyldt med solvens, indeholder en klar og farveløs opløsning. Den rekonstituerede opløsning skal fremstå klar til let uigennemsigtig.

Hver pakning med CEVENFACTA indeholder:

- 1 hætteglas i glas med pulver til injektionsvæske
- 1 steril hætteglasadapter til rekonstitution udstyret med et 5 µm filter
- 1 forfyldt sprøjte med vand til injektioner
- 1 stempelstang med bagstopper.

Pakningsstørrelse: 1 mg (45 KIU), 2 mg (90 KIU) og 5 mg (225 KIU).

INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

BRUGSANVISNING

LÆS BRUGSANVISNINGEN OMHYGGELIGT IGENNEM, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE CEVENFACTA

CEVENFACTA leveres i pulverform. Før injektionen skal det blandes op (rekonstitueres) med den opløsning, der blev leveret sammen med sprøjten. Solvensen er vand til injektioner. Det rekonstituerede CEVENFACTA skal injiceres i din vene (kun til intravenøs brug).

Dette sæt indeholder det udstyr, du har brug for, til at rekonstituere dette lægemiddel. Du får brug for ekstra udstyr til at injicere lægemidlet, når det er rekonstitueret. Du får udleveret dette udstyr af en sundhedsperson (f.eks. din apoteker eller dit hæmofilbehandlingscenter).

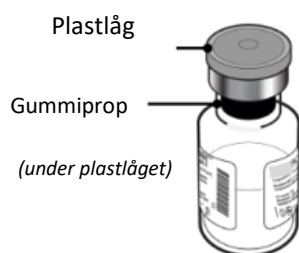
Din læge eller sygeplejerske vil vise dig og/eller din omsorgsperson, hvordan man blander og injicerer CEVENFACTA. Brug ikke dette sæt uden først at være blevet ordentligt oplært af din sundhedstjenesteudbyder eller hæmofilcenteret.

Brug en ren og bakteriefri (aseptisk) teknik til at klargøre og injicere lægemidlet.

Dit CEVENFACTA-sæt indeholder:

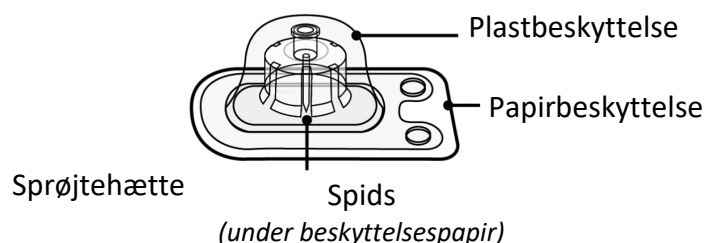
- 1 hætteglas i glas med pulver til injektionsvæske
- 1 steril hætteglasadapter til rekonstitution udstyret med et 5 µm filter
- 1 forfyldt sprøjte med vand til injektioner
- 1 stempelstang med bagstopper

Hætteglas med pulver

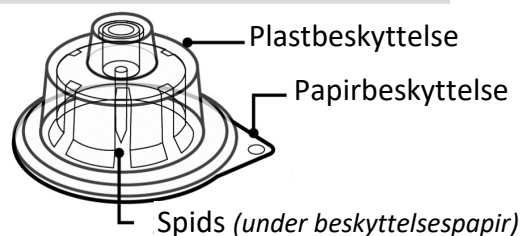


Hætteglasadaptere* og pakning

1 mg og 2 mg hætteglasadapter



5 mg hætteglasadapter

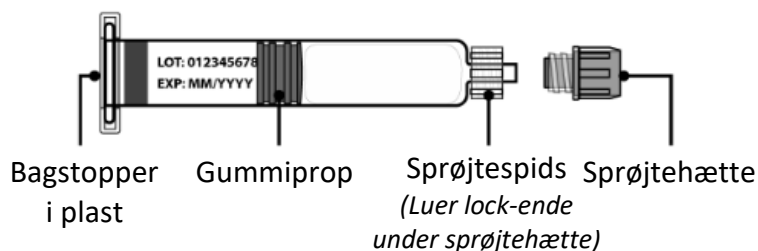


***BEMÆRK: CEVENFACTA-sættet indeholder kun én hætteglasadapter.**

Stempelstang til sprøjte

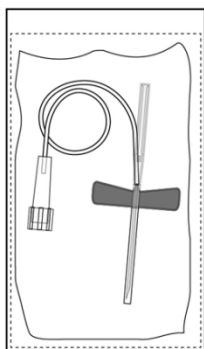


Forfyldt sprøjte med solvens



Du har også brug for et sterilt infusionssæt (slange og sommerfuglenål), en steril plastsprøjte, sterile spritservietter og en beholder til skarpe genstande, der er i overensstemmelse med de lokalt gældende bestemmelser og standarder. **Dette udstyr er ikke inkluderet i CEVENFACTA-pakningen.** Du får udleveret dette ekstra udstyr af en sundhedsperson (f.eks. din apoteker eller dit hæmofilibehandlingscenter).

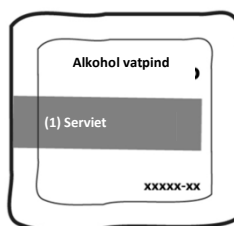
Infusionssæt



Plastsprøjte



Alkohol vatpind



Beholder til skarpe genstande



1) Gør udstyret klart og forbered hætteglasset

- Tag det antal CEVENFACTA-sæt ud, som du har brug for til din ordinerede dosis, et sterilt infusionssæt (medfølger ikke) og en spritserviet (medfølger ikke).

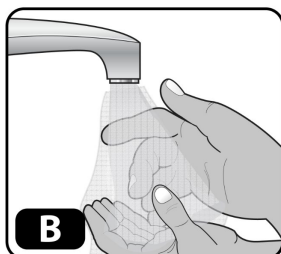
Brug ikke sættet, hvis forseglingen er brudt, eller hvis du mistænker det for at være blevet kontamineret. Brug i stedet et nyt sæt.

- Tjek udløbsdatoen på siden af sættet (**Fig. A**).

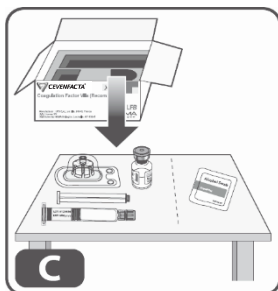
Må ikke bruges efter udløbsdatoen.



- Tjek navnet, styrken og farven på pakningen for at være sikker på, at den indeholder det rette produkt (1 mg pakningen er gul, 2 mg pakningen er grøn og 5 mg pakningen er lilla).
- Rengør en flad overflade, før du begynder at rekonstituere CEVENFACTA.
- Vask hænderne med sæbe og vand og tør dem med et rent håndklæde eller lufttør dem (**Fig. B**).



- Tag indholdet ud af det ene sæt og tag en spritserviet. Placer elementerne på den rene overflade (**Fig. C**).



- Inspicer indholdet af sættet. Kontroller, at hvert hætteglas har en sprøjte i samme farve.

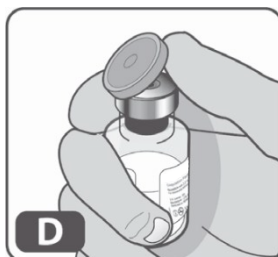
Brug ikke indholdet, hvis det er blevet tabt på gulvet, eller hvis det er beskadiget. Brug i stedet et nyt sæt.

- Hvis hætteglasset og den fyldte sprøjte ikke allerede er på stuetemperatur, skal du vente indtil det er tilfældet. Dette kan du gøre ved at holde dem i dine hænder, indtil de føles lige så varme som dine hænder.

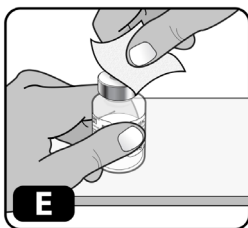
Varm ikke hætteglasset og den forfyldte sprøjte op på nogen anden måde.

- Fjern plastlåget fra hætteglasset (**Fig. D**).

Hvis plastlåget er løst eller mangler, må hætteglasset ikke bruges.



- Tør gummiproppen af med en spritserviet (**Fig. E**) og lad den lufttørre i nogle sekunder for at sikre, at den er så bakteriefri som muligt.

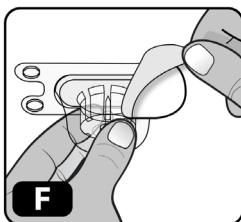


- Efter rengøring med spritservietten **må du ikke røre ved gummiproppen med dine fingre og den må ikke komme i kontakt med nogen anden genstand**, indtil hætteglasadapteren sættes fast, da den kan overføre bakterier.

2) Fastgør hætteglasadapteren

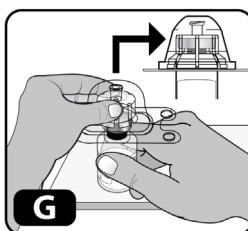
- Fjern beskyttelsespapiret fra pakningen med hætteglasadapteren (**Fig. F**).

Hvis beskyttelsespapiret ikke er fuldt forseget, eller hvis det er ødelagt, må hætteglasadapteren ikke bruges.

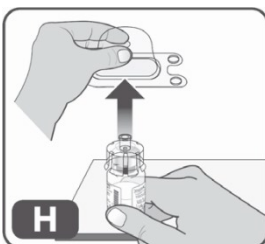


Tag ikke hætteglasadapteren ud af beskyttelseshætten med fingrene. Hvis du rører ved spidsen af hætteglasadapteren, kan du overføre bakterier fra dine fingre til spidsen.

- Anbring hætteglasset på den rene flade overflade og hold med den ene hånd. Brug den anden hånd til at holde plastbeskyttelsen (med hætteglasadapteren indeni) direkte over hætteglasset og hold spidsen af adapteren, så den er på linje med den midterste del af den grå gummiprop.
- Pres plastbeskyttelsen hårdt ned, så spidsen på hætteglasadapteren bryder igennem gummiproppen (du kan muligvis høre/se at den "klikker" på plads) (**Fig. G**).



- Klem forsigtigt plastbeskyttelsen og løft den for at fjerne den fra hætteglasadapteren (**Fig. H**).



Rør ikke ved enden af hætteglasadapteren, når du har fjernet plastbeskyttelsen, for at undgå at overføre bakterier fra dine fingre.

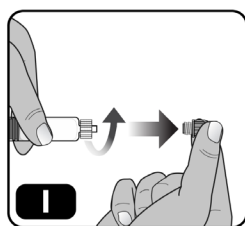
BEMÆRK: 5 mg hætteglasadapteren sidder muligvis ikke fladt ind mod hætteglasset, men den er fuldt ud funktionsdygtig. Som allerede nævnt indeholder CEVENFACTA-sættet kun én hætteglasadapter, dvs. den der passer til hætteglasset i sættet.

3) Fastgør den forfyldte sprøjte og installer stempelstangen

- Fjern sprøjtehætten fra den forfyldte sprøjte ved at holde på sprøjtehuset med den ene hånd og bruge den anden hånd til at løsne sprøjtehætten (drej mod venstre) (**Fig. I**).

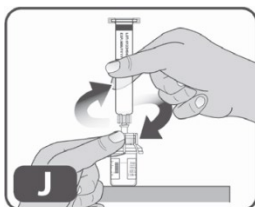
Rør ikke ved sprøjtespidsen under sprøjtehætten for at undgå at overføre bakterier fra dine fingre.

Brug ikke den forfyldte sprøjte, hvis sprøjtehætten er løs eller mangler.



- Hold på kanten af hætteglasadapteren og drej den forfyldte sprøjte (drej mod højre) et par omgange, indtil den begynder at stramme (**Fig. J**).

Vær forsigtig med ikke at stramme for meget, da du får brug for at fjerne sprøjten igen senere.



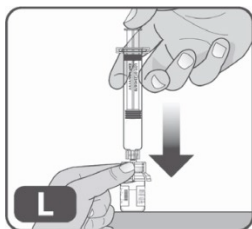
- Hold stempelstangen i den brede ende med den ene hånd og sprøjtehuset med den anden hånd for at fastgøre stempelstangen.
- Før stempelstangen ind i sprøjten og drej derefter et par omgange (mod højre), så stempelstangen sidder fast på sprøjtes grå gummiprop (**Fig. K**).



4) Bland lægemidlet i hætteglasset

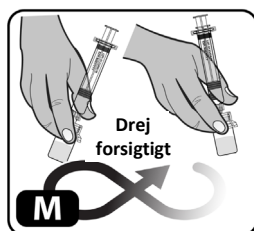
- Skub stempelstangen meget langsomt ned i bunden af sprøjten for at overføre al væsken fra sprøjten til hætteglasset (**Fig. L**).

Skub ikke for hurtigt, da det kan føre til for meget skum og luft i hætteglasset.



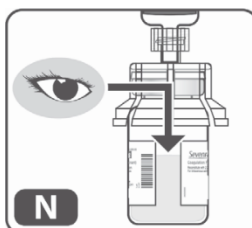
- Drej hætteglasset forsigtigt eller rul det mellem hænderne, indtil alt pulveret er opløst (**Fig. M**).

Ryst ikke hætteglasset, da det vil danne skum og luft.



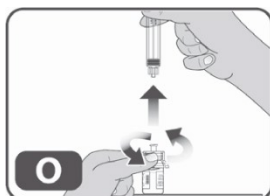
- Kontroller den blandede opløsning (**Fig. N**). Den skal være klar til en let uigennemsigtig. Alt pulveret skal være opløst, og der må ikke være flydende partikler i væsken.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis der er partikler i væsken, eller hvis væsken er uklar efter blanding. Start forfra med et nyt sæt.



5) Fjern den tomme sprøjte fra hætteglasadapteren

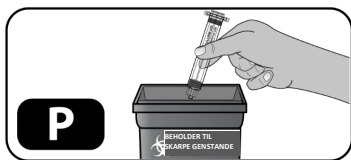
- Løsn sprøjten fra hætteglasadapteren (drej mod venstre), indtil den er helt fri, uden at trække noget af lægemidlet tilbage i sprøjten (**Fig. O**).



- Smid den tomme sprøjte ud i en godkendt beholder til skarpe genstande (**Fig. P**).

Tag ikke hætteglasadapteren ud.

Rør ikke ved Luer lock-enden af hætteglasadapteren. Hvis du rører ved denne ende, kan du overføre bakterier fra dine fingre.



6) Bland flere hætteglas og injicer dosissen

- Hvis din dosis kræver mere end et hætteglas, skal du gentage de ovenstående trin med yderligere sæt, indtil du har nået den ønskede dosis.
- Træk det flydende lægemiddel op fra hætteglasset (hætteglassene) med en steril sprøjte, som du fik udleveret af dit apotek, og som er stor nok til at indeholde den ordinerede dosis.
- CEVENFACTA skal administreres inden for 4 timer efter rekonstitution (**Fig. Q**).

Det må ikke bruges, hvis der er gået mere end 4 timer efter rekonstitution.



- CEVENFACTA kan gives som en injektion i din vene på 2 minutter eller derunder i henhold til din sundhedstjenesteudbyders anvisninger.

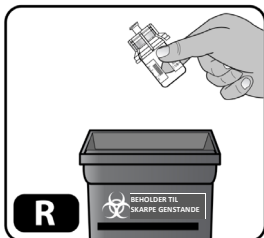
7) Smid det eller de tomme hætteglas ud

- Efter rekonstitution og injektion, skal hætteglasset med hætteglasadapteren siddende på, sprøjten og alt andet affaldsmateriale smides sikkert ud i en godkendt beholder til skarpe genstande (**Fig. R**).

Smid det ikke ud sammen med det almindelige husholdningsaffald.

Adskil ikke hætteglasadapteren og hætteglasset før bortskaffelse.

Ingen af delene i sættet må genbruges.



Følg de lokalt gældende bestemmelser og standarder for korrekt bortskaffelse af skarpe genstande.

Opbevaring

CEVENFACTA leveres i et sæt, der skal opbevares på under 30° C.

Åbn ikke sættets indhold, før du er klar til at bruge det.

Sprøjter med rekonstitueret CEVENFACTA-opløsning må ikke nedfryses eller opbevares.

Sørg for, at rekonstitueret CEVENFACTA-opløsning ikke eksponeres for direkte lys.

Vigtige oplysninger

CEVENFACTA er udelukkende beregnet til injektion i en vene (intravenøs administration). Det må ikke injiceres på nogen anden måde end under huden (subkutan) eller i en muskel (intramuskulært).

Kontakt din læge, sygeplejerske eller apotek, hvis der opstår problemer.