

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CEVENFACTA 1 mg (45 kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
CEVENFACTA 2 mg (90 kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
CEVENFACTA 5 mg (225 kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### CEVENFACTA 1 mg (45 kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 1 mg eptakogu beta (aktywowanego; 45 kj.m./fiolkę), co odpowiada stężeniu około 1 mg/mL (45 kj.m./mL) po rekonstytucji za pomocą 1,1 mL wody do wstrzykiwań.

### CEVENFACTA 2 mg (90 kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 2 mg eptakogu beta (aktywowanego; 90 kj.m./fiolkę), co odpowiada stężeniu około 1 mg/mL (45 kj.m./mL) po rekonstytucji za pomocą 2,2 mL wody do wstrzykiwań.

### CEVENFACTA 5 mg (225 kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 5 mg eptakogu beta (aktywowanego; 225 kj.m./fiolkę), co odpowiada stężeniu około 1 mg/mL (45 kj.m./mL) po rekonstytucji za pomocą 5,2 mL wody do wstrzykiwań.

Moc (j.m.) określana jest w teście krzepliwości. 1 kj.m. jest równa 1000 j.m. (IU, jednostek międzynarodowych).

Eptakog beta (aktywowany) to rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa (rFVIIa) o masie cząsteczkowej wynoszącej około 50 000 daltonów, wytwarzany z mleka króliczego techniką rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych — patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Biały lub prawie biały, liofilizowany proszek.  
Rozpuszczalnik: przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Roztwór ma pH wynoszące około 6. Osmolalność wynosi około 290 mOsm/kg.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy CEVENFACTA jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starsi) w leczeniu epizodów krwawienia i do stosowania w zapobieganiu krwawienia w przypadku zabiegu chirurgicznego lub procedury o charakterze inwazyjnym u następujących grup pacjentów:

- pacjentów z wrodzoną hemofilią z wysokimi mianami inhibitorów czynników krzepnięcia VIII lub IX (tj.  $\geq 5$  jednostek Bethesda [j.B.]);
- pacjentów z wrodzoną hemofilią z niskimi mianami inhibitorów ( $< 5$  j.B.), ale u których oczekuje się wystąpienia silnej odpowiedzi anamnesticznej na podanie czynników VIII lub IX lub u których występuje oporność na leczenie wzrastającymi dawkami FVIII lub FIX.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w prowadzeniu pacjentów z hemofilią lub zaburzeniami krwawienia.

### Dawkowanie

Dawka i czas trwania leczenia zależą od umiejscowienia i nasilenia krwawienia bądź od rodzaju zabiegu/procedury, konieczności szybkiego przywrócenia hemostazy, częstości podawania i znanej odpowiedzi pacjenta na zawierające FVIIa leki omijające podawane podczas wcześniejszych epizodów krwawienia.

Wyniki badań laboratoryjnych krzepnięcia (oznaczanie czasu protrombinowego [PT] / międzynarodowego współczynnika znormalizowanego [INR], czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji [aPTT], aktywności czynnika krzepnięcia VII [czasu krzepnięcia, FVII:C]) nie zawsze korelują ze skutecznością hemostatyczną tego produktu leczniczego i nie zawsze pozwalają przewidzieć taką skuteczność.

Dawkę, częstość podawania i czas trwania leczenia produktem CEVENFACTA należy określać na podstawie odpowiedzi klinicznej pacjenta i ocenie hemostazy.

W przypadku tego produktu leczniczego nie określono dotychczas maksymalnej dawki tolerowanej, nie badano też skumulowanych dawek dobowych przekraczających 1025  $\mu\text{g/kg}$  mc.

### *Leczenie epizodów krwawienia*

Leczenie tym produktem należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu epizodu krwawienia.

Zalecaną dawkę początkową należy dostosować na podstawie kryteriów zebranych w tabeli 1.

W przypadku epizodów krwawienia o charakterze łagodnym lub umiarkowanym czas leczenia domowego nie powinien przekroczyć 24 godzin. Kontynuację leczenia w domu można rozważyć dopiero po konsultacji z ośrodkiem leczenia hemofilii.

Jeśli podczas leczenia domowego wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe ciężkiego krwawienia pacjent powinien natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną. W międzyczasie, w celu uniknięcia opóźnień w podaniu leczenia, w domu należy podać dawkę początkową produktu.

Jeśli w jakiegokolwiek sytuacji nie dojdzie do właściwego przywrócenia hemostazy (np. w ciągu 24 godzin po pierwszym podaniu produktu CEVENFACTA w przypadku epizodów krwawienia o charakterze łagodnym lub umiarkowanym), należy rozważyć zastosowanie leczenia innego rodzaju.

### **Tabela 1. Dawkowanie w leczeniu epizodów krwawienia**

| Rodzaj krwawienia                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Zalecany schemat dawkowania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Czas trwania leczenia                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Łagodne i umiarkowane</b><br><br>Stawy, mięśnie powierzchowne, tkanki miękkie i błony śluzowe                                                                                                                                                                                                               | 75 µg/kg mc. podawane co 3 godziny, do momentu przywrócenia hemostazy<br><br>albo<br><br>dawka początkowa 225 µg/kg mc. W przypadku nieprzywrócenia hemostazy w ciągu 9 godzin można co 3 godziny podawać kolejne dawki 75 µg/kg mc., aż do przywrócenia hemostazy.<br><br>Dobierając początkową dawkę tego produktu leczniczego należy uwzględnić następujące czynniki: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stopień nasilenia i miejsce krwawienia, konieczność pilnego przywrócenia hemostazy,</li> <li>• częstość podawania leczenia,</li> <li>• rodzaj odpowiedzi na podawane podczas wcześniejszych epizodów krwawienia zawierające FVIIa leki omijające.</li> </ul> | Kontynuować leczenie, aby ułatwić zakończenie epizodu i zapobiec ponownemu wystąpieniu krwotoku po uzyskaniu hemostazy w celu uniknięcia rozpadu skrzepliny.<br><br>Czas trwania leczenia powinien zależeć od nasilenia krwawienia i jego umiejscowienia. |
| <b>Ciężkie</b><br><br>Krwotok zagrażający życiu lub mogący doprowadzić do utraty kończyny, zlokalizowany w mięśniach biodrowo-łędźwiowych i mięśniach głębokich, ze współwystępującym uszkodzeniem nerwów i unaczynienia, krwotok okolicy zaotrzewnowej, wewnątrzczaszkowy lub w obrębie przewodu pokarmowego. | Początkowo 225 µg/kg mc., jeśli to konieczne — z rozpoczęciem podawania po 6 godzinach dawki 75 µg/kg mc. co 2 godziny do momentu przywrócenia hemostazy.<br><br>Dalsze dawkowanie:<br><br>Po przywróceniu hemostazy decyzję o dalszym podawaniu dawek należy podjąć na podstawie oceny stanu klinicznego i rodzaju krwawienia, mając na względzie właściwe ostrzeżenia i środki ostrożności (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                | Kontynuować leczenie, aby ułatwić zakończenie epizodu i zapobiec ponownemu wystąpieniu krwotoku.<br><br>Czas trwania leczenia powinien zależeć od nasilenia krwawienia i jego umiejscowienia oraz od stosowania innych leków prozakrzepowych.             |

Doświadczenia z ciężkimi epizodami krwawienia w badaniu klinicznym PerSept 1 były ograniczone.

*Zapobieganie krwawieniu w czasie zabiegów operacyjnych lub procedur inwazyjnych*

Dawkowanie produktu CEVENFACTA stosowane w celu zapobiegania krwawieniu w czasie zabiegów operacyjnych lub procedur inwazyjnych (postępowanie okołozabiegowe) zebrano w tabeli 2.

**Tabela 2. Dawkowanie w ramach postępowania okołozabiegowego w celu zapobiegania krwawieniu**

| Rodzaj zabiegu operacyjnego | Zalecany schemat dawkowania | Czas trwania leczenia |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|

|                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Pomniejszy</b></p> <p>w tym<br/>niepowikłana<br/>ekstrakcja zęba,<br/>założenie<br/>dojścia<br/>centralnego do<br/>żyły<br/>obwodowej,<br/>założenie portu<br/>naczyniowego<br/>itp.</p> | <p><b>Dawka początkowa:</b><br/>75 µg/kg mc. bezpośrednio przed zabiegiem lub rozpoczęciem procedury inwazyjnej, a następnie</p> <p><b>Kolejne dawki:</b><br/>75 µg/kg mc. co 2 godziny przez pierwszych 48 godzin po podaniu dawki początkowej.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>W celu przywrócenia hemostazy leczenie po większości pomniejszych zabiegów należy podawać przez 48 godzin.</p> <p>Zgodnie z uznaniem lekarza produkt ten może być podawany rzadziej niż co 2 godziny lub krócej niż przez 48 godzin.</p> |
| <p><b>Poważny</b></p>                                                                                                                                                                          | <p><b>Dawki podawane przed zabiegiem i po nim:</b><br/>200 µg/kg mc. bezpośrednio przed zabiegiem, po czym 75 µg/kg mc. co 2 godziny przez czas trwania zabiegu.</p> <p><b>Po zabiegu można podawać następujące dawki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwszych 48 godzin: 75 µg/kg mc. co 2 godziny</li> <li>• Dni 3–4: 75 µg/kg mc. co 2 do 4 godziny</li> <li>• Dni 5–6: 75 µg/kg mc. co 2 do 6 godzin</li> <li>• Dni 7–10: 75 µg/kg mc. co 2 do 8 godzin</li> <li>• Dzień 11 i kolejne: 75 µg/kg mc. co 2 do 12 godzin</li> </ul> <p>Dawka i odstępy w dawkowaniu mogą być zmienione przez lekarza na podstawie oceny stanu klinicznego pacjenta i znanej odpowiedzi pacjenta na zawierające FVIIa leki omijające.</p> <p>Po zakończeniu zabiegu podanie produktu CEVENFACTA (75 µg/kg mc.) zalecane jest też przed usuwaniem drenów lub szwów bądź rozpoczęciem fizjoterapii.</p> | <p>Ten produkt leczniczy należy podawać przez co najmniej 5 dni (120 godzin) po zabiegu, a leczenie należy kontynuować tak długo, jak jest to konieczne do przywrócenia hemostazy i zapewnienia prawidłowego gojenia ran.</p>               |

Dokładna obserwacja jest kluczowa w celu wczesnego wykrycia potencjalnego krwawienia pozabiegowego, które może wymagać dostosowania przerw w dawkowaniu.

#### Szczególne grupy pacjentów

Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności produktu leczniczego CEVENFACTA u dzieci w wieku <12 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków produkt leczniczy CEVENFACTA nie znajduje zastosowania w leczeniu wrodzonej hemofilii u dzieci od momentu narodzin do ukończenia 6. miesiąca życia.

### Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.  
Roztwór należy podawać w bolusie dożylnym przez 2 minuty lub krócej.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na produkty lub białka pochodzące od królików.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Zakrzepica

Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z wywiadem obciążonym tętniczą lub żylną chorobą zakrzepowo-zatorową są ograniczone, ponieważ pacjenci tacy byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych produktu CEVENFACTA. Występowanie takich reakcji zgłaszano w ramach badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu eptakogu alfa i aPCC/PCC (aktywowanych albo nieaktywowanych czynników zespołu protrombiny) do obrotu.

Podczas stosowania tego produktu leczniczego wymienieni poniżej pacjenci mogą być narażeni na podwyższone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych:

- wrodzoną lub nabytą hemofilią i stosowanie leczenia aPCC/PCC lub innymi czynnikami hemostatycznymi (patrz punkt 4.5),
- wywiad obciążony miażdżycą tętnic, chorobą naczyń wieńcowych, chorobą naczyniowo-mózgową, urazem zmiążdżeniowym, posocznicą lub chorobą zakrzepowo-zatorową.

Pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy należy monitorować pod kątem rozwijania się objawów przedmiotowych lub podmiotowych aktywacji układu krzepnięcia lub zakrzepicy. W przypadku potwierdzenia w badaniach laboratoryjnych wystąpienia wykrzepiania wewnątrznaczyniowego lub klinicznej zakrzepicy należy zmniejszyć dawkę tego produktu leczniczego lub wstrzymać leczenie, zależnie od stanu pacjenta.

#### Reakcje nadwrażliwości

W związku ze stosowaniem tego produktu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna. Ich objawy mogą obejmować pokrzywkę, świąd, wysypkę, trudności z oddychaniem, obrzęk wokół ust i gardła, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy lub omdlenia oraz obniżone ciśnienie krwi. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości pacjent powinien przerwać leczenie i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.

Pacjenci z potwierdzoną, zależną od IgE nadwrażliwością na kazeinę mogą być narażeni na wyższe ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych nadwrażliwości należy przerwać leczenie. Późniejsze stosowanie leczenia tym produktem leczniczym powinno być rozważane po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

### Przeciwciała neutralizujące

W związku ze stosowaniem tego produktu leczniczego może dojść do powstania przeciwciał neutralizujących. Jeśli leczenie tym produktem leczniczym nie pozwala na właściwe przywrócenie hemostazy należy podejrzewać, jako możliwą tego przyczynę, powstawanie przeciwciał neutralizujących i przeprowadzić odpowiednie badania w tym kierunku, jeśli jest to klinicznie wskazane.

U pacjentów z wrodzonym niedoborem czynnika VII, w niezatwierdzonym wskazaniu do stosowania eptakogu beta (aktywowanego), obserwowano wystąpienie przeciwciał neutralizujących przeciwko innym produktom zawierającym czynnik VIIa.

### Osoby w podeszłym wieku

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku. Dane nie są dostępne.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Dane nie są dostępne.

### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdym wstrzyknięciu, co oznacza, że produkt uznaje się za wolny od sodu.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z tym produktem leczniczym.

Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem innych produktów zawierających FVIIa w leczeniu pacjentów wskazuje na występowanie podwyższonego ryzyka zdarzeń zakrzepowych podczas ich jednoczesnego stosowania z koncentratami czynników zespołu protrombiny (patrz punkt 4.4). Na podstawie badania nieklinicznego eptakogu alfa nie zaleca się też łączenia rFVIIa z rFXIII. Nie są dostępne dane kliniczne na temat interakcji między rFVIIa a rFXIII.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania eptakogu beta (aktywowanego) u kobiet w okresie ciąży.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania tego produktu leczniczego w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eptakog beta (aktywowany) przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ eptakogu beta (aktywowanego) na laktację i jego zawartość w mleku. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też wstrzymać bądź przerwać terapię produktem CEVENFACTA, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność u samców. Brak jest dostępnych danych dotyczących ludzi. W związku z tym wpływ eptakogu beta (aktywowanego) na płodność u kobiet i mężczyzn jest nieznany.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Substancja czynna, eptakog beta (aktywowany), może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu substancji czynnej, eptakogu beta (aktywowanego), mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 103 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę eptakogu beta (aktywowanego). Cała populacja do oceny bezpieczeństwa stosowania w analizie zintegrowanej (patrz tabela 3) składała się z 75 indywidualnych pacjentów z 4 badań klinicznych, którzy otrzymali 3418 wstrzyknięć podczas łącznie 1117 epizodów leczenia. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: dyskomfort w miejscu podania (1,3%), krwiak w miejscu podania (1,3%), krwiak pozabiegowy (1,3%), reakcja związana z wlewem (1,3%), wzrost temperatury ciała (1,3%), zawroty głowy (1,3%) oraz ból głowy (1,3%). Dwadzieścia osiem (28) innych pacjentów otrzymało pojedynczą dawkę eptakogu beta (aktywowanego) w bolusie dożylnym w ramach piątego badania klinicznego (badanie LFB-FVIA-009-19) — podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania z badania LFB-FVIA-009-19 zamieszczono poniżej.

##### Dzieci i młodzież

Spośród 75 pacjentów ujętych w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa stosowania 34 należało do grupy dzieci i młodzieży: 13 (17%) w wieku <6 lat, 15 (20%) w wieku od 6 do 12 lat i 6 (8%) w wieku <18 lat.

Oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci i młodzieży będą takie same, jak w przypadku osób dorosłych.

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W punkcie tym zastosowano następujące kategorie częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane wymieniono według nasilenia w porządku malejącym.

Działania niepożądane zebrano w tabeli 3.

**Tabela 3. Działania niepożądane obserwowane we wszystkich badaniach klinicznych łącznie**

| Klasyfikacja układów i narządów                    | Działania niepożądane (preferowany termin) | Częstość |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------|
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                 | zawroty głowy                              | często   |
|                                                    | ból głowy                                  | często   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> | dyskomfort w miejscu podania               | często   |
|                                                    | krwihak w miejscu podania                  | często   |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                       | wzrost temperatury ciała                   | często   |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>   | krwihak pozabiegowy                        | często   |
|                                                    | reakcja związana z wlewem                  | często   |

W badaniu LFB-FVIIa-009-19 oceniono, że tylko jeden epizod łagodnego bólu głowy (w grupie 75 µg/kg mc.) był związany z eptakogiem beta (aktywowanym) i ustąpił on do momentu zakończenia badania. Nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.

W ogólności dane o bezpieczeństwie stosowania z badania 009-19 nie zmieniają opisanego powyżej profilu bezpieczeństwa produktu CEVENFACTA.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Immunogenność*

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie stosowania z trzech kluczowych badań klinicznych PerSept zidentyfikowano 5 (z 60) pacjentów z dodatnim wynikiem testu przesiewowego w kierunku przeciwciał przeciwko produktowi CEVENFACTA w punkcie wyjściowym (przed ekspozycją na ten produkt leczniczy) i na wizytach kontrolnych. U dwóch pacjentów przeciwciała przeciwko produktowi CEVENFACTA występowały przemijająco, wykonano dodatkowy test potwierdzający obecność przeciwciał przeciwko produktowi CEVENFACTA, potwierdzono, że występujące przeciwciała nie miały charakteru neutralizującego.

U żadnego pacjenta w trakcie leczenia tym produktem leczniczym nie wystąpiły przeciwciała przeciwko białkom mleka króliczego. Jednak, podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach leczniczych, istnieje potencjał działania immunogennego.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych nie odnotowano przypadków przedawkowania. Nie należy celowo zwiększać częstości dawkowania i wielkości dawek powyżej zalecanych wartości, ponieważ informacje o związanym z tym dodatkowym ryzyku nie są dostępne.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: czynniki krzepnięcia krwi, kod ATC: B02BD08

#### Mechanizm działania

W normalnych warunkach FVIIa jest czynnikiem inicjującym koagulację po zajściu oddziaływania z tromboplastyną tkankową (czynnikiem tkankowym, TF) obecną na powierzchni komórki. Po utworzeniu kompleksu prowadzi on do aktywacji czynników X i IX z utworzeniem czynników Xa i IXa. Aktywacja czynnika X z utworzeniem Xa daje początek głównemu szlakowi kaskady koagulacyjnej, w której protrombina po aktywacji ulega przekształceniu do trombiny, a następnie w której fibrynogen ulega przekształceniu w fibrynę tworzącą skrzep, co prowadzi do utworzenia skrzepliny w miejscu krwotoku (mechanizm hemostazy). Reakcja ta ulega kilkukrotnemu wzmocnieniu w obecności czynników VIII oraz IX.

U pacjentów z hemofilią A albo B cząsteczki czynników VIII i IX nie występują lub nie działają prawidłowo, co uniemożliwia poprawę krzepnięcia. Prowadzi to do wycieńczających krwotoków, które mogą czasami zagrażać życiu.

U takich pacjentów FVIIa aktywuje koagulację za pośrednictwem naturalnego, zależnego od TF mechanizmu. Jednak dawki terapeutyczne FVIIa niezbędne do uzyskania hemostazy są o wiele wyższe od prawidłowych stężeń FVII(a) w krwiobiegu. Obecność FVIIa w takim wyższym od prawidłowego stężeniu indukuje dodatkowe dwa szlaki koagulacji.

Drugi szlak koagulacji, niezależny od TF, prowadzi — podobnie jak zależna od TF aktywacja — do wytworzenia FXa na powierzchni aktywowanych płytek, bez konieczności łączenia się TF z FVIIa na powierzchni komórki i zachodzenia modyfikacji strukturalnej. Ponadto zastosowanie wysokich dawek FVIIa znosi także występującą naturalnie, stałą inhibicję FVIIa przez proenzym FVII.

W trzecim szlaku FVIIa konkuruje z aktywowanym białkiem C (aPC) w wiązaniu śródbłonkowego receptora białka C (EPCR). FVIIa odpowiada więc za modulację w dół działania antykoagulacyjnego, ograniczając cięcie czynnika Va, koczynnika FXa, przez aPC.

Połączenie tych trzech szlaków pozwala FVIIa na ominięcie konieczności uczestnictwa FVIIIa lub FIXa w przywróceniu hemostazy w przypadku ich braku, a nawet w przypadku obecności inhibitorów.

#### Działanie farmakodynamiczne

Wyniki badań laboratoryjnych krzepnięcia nie zawsze korelują ze skutecznością hemostatyczną tego produktu leczniczego i nie zawsze pozwalają przewidzieć taką skuteczność.

W badaniu klinicznym fazy 1b ten produkt leczniczy wykazywał zależne od dawki i stężenia oddziaływanie farmakodynamiczne na układ krzepnięcia, w tym skrócenie aPTT i PT, wzrost wyniku testu generowania trombiny z płytkami krwi (TGT) i maksymalnej jakości skrzepu (tromboelastometryczna ocena jakości skrzepu fibrynowego).

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność tego produktu leczniczego oceniano w trzech badaniach klinicznych fazy III z udziałem łącznie 60 mężczyzn z wrodzoną hemofilią typu A albo B z inhibitorami. Bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego oceniano w tych trzech badaniach klinicznych, a także w badaniu fazy 1b (15 pacjentów) oraz dodatkowym badaniu klinicznym (28 pacjentów), w którym pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena farmakodynamiki (PK), co daje łącznie 103 indywidualnych pacjentów płci męskiej z wrodzoną hemofilią typu A albo B z inhibitorami.

#### Skuteczność w leczeniu krwawienia u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży:

Badanie PerSept 1 prowadzono jako wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie fazy III w układzie naprzemiennym, oceniające schematy dawkowania z dwiema dawkami początkowymi. Ogólnymi celami badania były ocena bezpieczeństwa stosowania i skuteczności schematów z dwiema dawkami produktu leczniczego w epizodach krwawienia o każdym stopniu ciężkości (łagodny, umiarkowany, poważny) oraz ocena farmakokinetyki. Zgodnie z protokołem badania włączano pacjentów w wieku  $\geq 12$  lat (do 75 lat) z wrodzoną hemofilią typu A albo B z inhibitorami względem FVIII lub FIX (dodatni wynik testu w kierunku inhibitorów, próg j.B. wynoszący 5). Pacjenci spełniający wszystkie kryteria udziału byli randomizowani do rozpoczęcia badanego leczenia z zastosowaniem schematu dawkowania 75  $\mu\text{g/kg}$  mc. albo 225  $\mu\text{g/kg}$  mc. tego produktu leczniczego. Do badania włączono 27 pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku  $\geq 12$  do  $< 65$  lat) i oceniono leczenie w kontekście 468 epizodów krwawienia, z medianą wynoszącą 12 epizodów na pacjenta.

Wyniki analizy odsetka pomyślnie wyleczonych epizodów krwawienia z odpowiedzią ocenioną jako *dobra* albo *doskonała* (w 4-punktowej skali), niezależnie od stopnia nasilenia, po 12 godzinach od pierwszego podania tego produktu leczniczego (pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie skuteczności), gdzie brakujące odpowiedzi uznano za niepowodzenie leczenia, zebrano w tabeli 4.

**Tabela 4. Odsetek epizodów krwawienia z odpowiedzią *dobra* albo *doskonała*, niezależnie od stopnia ciężkości, po 12 godzinach od początkowego podania produktu CEVENFACTA (populacja leczona) — brakujące odpowiedzi uznano za niepowodzenie leczenia, badanie PerSept 1**

|                             | Początkowy schemat dawkowania w momencie wystąpienia epizodu krwawienia |                                   | Łącznie (N = 27)     |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
|                             | 75 $\mu\text{g/kg}$ mc. (N = 25)                                        | 225 $\mu\text{g/kg}$ mc. (N = 25) |                      |
| Liczba epizodów krwawienia  | 252                                                                     | 216                               | 468                  |
| Liczba powodzeń leczenia    | 204 (81,0%)                                                             | 195 (90,3%)                       | 399 (85,3%)          |
| Liczba niepowodzeń leczenia | 48 (19,0%)                                                              | 21 (9,7%)                         | 69 (14,7%)           |
| Odsetek powodzeń (95% CI)   | 0,810 [0,709, 0,910]                                                    | 0,903 [0,829, 0,977]              | 0,853 [0,770, 0,935] |
| Wartość p <sup>1</sup>      | <0,001                                                                  | <0,001                            | <0,001               |

Skróty: CI — przedział ufności.

Uwagi: dane w tabeli stratyfikowano pod względem rzeczywistego schematu dawkowania w momencie wystąpienia epizodu krwawienia. Pacjenci, którzy ukończyli fazę A bez żadnych zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania, rozpoczynali udział w fazie B z takim samym schematem leczenia produktem CEVENFACTA, który został przydzielony na drodze randomizacji w fazie A (75  $\mu\text{g/kg}$  mc. albo 225  $\mu\text{g/kg}$  mc.). Następnie pacjenci rozpoczynali drugi schemat leczenia podawanego co 12 tygodni, który kontynuowano do zakończenia badania.

<sup>1</sup> Wartość p z jednostronnego testu przybliżenia normalnego dla  $H_0: p \leq 0,55$ , gdzie p jest rzeczywistym odsetkiem pomyślnie wyleczonych epizodów krwawienia po 12 godzinach, z korektą ze względu na korelację epizodów krwawienia u danego pacjenta. Test prowadzono przy poziomie wynoszącym 0,0125 (korekta z 0,025 do 0,0125 w celu uwzględnienia liczebności testów).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program oceny skuteczności rekombinowanego czynnika VII w perspektywnych badaniach klinicznych)

Ponadto po 24 godzinach ocena dla większości epizodów krwawienia była *dobra* albo *doskonała*, odsetek odpowiedzi wynosił 96,7% [93,3%, 100%] oraz 99,5% [98,6%, 100%] odpowiednio dla schematu dawkowania 75  $\mu\text{g/kg}$  mc. i 225  $\mu\text{g/kg}$  mc. Mediana czasu do uzyskania u pacjenta odpowiedzi *dobrej* albo *doskonałej* w przypadku epizodu krwawienia wynosiła 5,98 h w przypadku schematu dawkowania 75  $\mu\text{g/kg}$  mc. oraz 3 h w przypadku schematu dawkowania 225  $\mu\text{g/kg}$  mc.

W odniesieniu do zużycia produktu leczniczego w leczeniu epizodu krwawienia z zastosowaniem schematów dawkowania 225 i 75  $\mu\text{g/kg}$  mc. konieczne było podanie odpowiednio 1 i 2 wstrzyknięć (mediana).

Badanie *PerSept 2* prowadzono jako globalne, wielośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie fazy III w układzie naprzemiennym, oceniające schematy dawkowania z dwiema dawkami początkowymi. Ogólnymi celami badania były ocena bezpieczeństwa stosowania i skuteczności schematów z dwiema dawkami produktu leczniczego w epizodach krwawienia o każdym stopniu ciężkości (łagodny, umiarkowany, poważny) oraz ocena farmakokinetyki. Do badania włączano pacjentów <12. roku życia z wrodzoną hemofilią typu A albo B z inhibitorami względem FVIII lub FIX (dodatni wynik testu w kierunku inhibitorów, próg j.B. wynoszący 5).

Pacjenci spełniający wszystkie kryteria udziału byli randomizowani do rozpoczęcia badanego leczenia 75 µg/kg mc. albo 225 µg/kg mc. tego produktu leczniczego.

Do badania włączono 25 dzieci (w wieku od 11,3 miesiąca do <12 lat) i oceniono leczenie w kontekście 549 epizodów krwawienia, z medianą wynoszącą 17 epizodów na pacjenta.

Wyniki analizy odsetka pomyślnie wyleczonych epizodów krwawienia z odpowiedzią ocenioną jako *dobra* albo *doskonała* (w 4-punktowej skali), niezależnie od stopnia nasilenia, po 12 godzinach od pierwszego podania tego produktu leczniczego (pierwszorzędowy punkt końcowy w ocenie skuteczności), przy założeniu, że brakujące odpowiedzi traktowano jako niepowodzenie leczenia, zebrano w tabeli 5.

**Tabela 5. Odsetek epizodów krwawienia z odpowiedzią *dobra* albo *doskonała*, niezależnie od stopnia ciężkości, po 12 godzinach od początkowego podania produktu CEVENFACTA (populacja leczona) — badanie *PerSept 2***

|                             | Początkowy schemat dawkowania w momencie wystąpienia epizodu krwawienia |                        | Łącznie (N = 25)     |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|
|                             | 75 µg/kg mc. (N = 23)                                                   | 225 µg/kg mc. (N = 24) |                      |
| Liczba epizodów krwawienia  | 239                                                                     | 310                    | 549                  |
| Liczba powodzeń leczenia    | 158 (66,1%)                                                             | 190 (61,3%)            | 348 (63,4%)          |
| Liczba niepowodzeń leczenia | 81 (33,9%)                                                              | 120 (38,7%)            | 201 (36,6%)          |
| Odsetek powodzeń (95% CI)   | 0,661 [0,530, 0,792]                                                    | 0,613 [0,487, 0,739]   | 0,634 [0,517, 0,751] |
| Wartość p <sup>1</sup>      | 0,048                                                                   | 0,164                  | 0,080                |

Skróty: CI — przedział ufności.

Uwagi: dane w tabeli stratyfikowano pod względem rzeczywistego schematu leczenia w momencie wystąpienia epizodu krwawienia. Pacjenci, którzy ukończyli fazę A bez żadnych zastrzeżeń co do bezpieczeństwa stosowania, rozpoczęli udział w fazie B z takim samym schematem leczenia, który został przydzielony na drodze randomizacji w fazie A (75 µg/kg mc. albo 225 µg/kg mc.). Następnie pacjenci rozpoczęli drugi schemat leczenia podawanego co 12 tygodni, który kontynuowano do zakończenia badania.

<sup>1</sup> Wartość p z jednostronnego testu przybliżenia normalnego dla H<sub>0</sub>: p ≤ 0,55, gdzie p jest rzeczywistym odsetkiem pomyślnie wyleczonych łagodnych/umiarkowanych/poważnych epizodów krwawienia po 12 godzinach, z korektą ze względu na korelację epizodów krwawienia u danego pacjenta. Test prowadzono przy poziomie wynoszącym 0,0125 (korekta z 0,025 do 0,0125 w celu uwzględnienia liczebności testów).

*PerSept: Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program oceny skuteczności rekombinowanego czynnika VII w prospektywnych badaniach klinicznych)

W przypadku badania *PerSept 2* wyniki dotyczące skuteczności uznano za niejednoznaczne: nie osiągnięto pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności (tj. obiektywne kryterium działania [OPC] nie zostało przekroczone). Patrz punkt 4.2.

*Skuteczność w zakresie zapobiegania krwawieniu podczas zabiegów i procedur inwazyjnych:*

Badanie PerSept 3 prowadzono jako wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III z pojedynczą grupą, oceniające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego produktu leczniczego u pacjentów w wieku od  $\geq 6$  miesięcy do  $\leq 75$  lat z hemofilią typu A albo B z inhibitorami względem FVIII lub FIX (dodatni wynik testu w kierunku inhibitorów, próg j.B. wynoszący 5), u których planowo miał być przeprowadzony zabieg operacyjny lub inna procedura inwazyjna. Do badania włączono 12 pacjentów (6 do grupy małego zabiegu operacyjnego i 6 do grupy poważnego zabiegu operacyjnego).

W przypadku poważnego zabiegu operacyjnego / procedury inwazyjnej leczenie podawano z początkową dawką 200  $\mu\text{g/kg}$  mc. w bolusie dożylnym trwającym  $\leq 2$  minuty bezpośrednio przed wykonaniem cięcia lub rozpoczęciem procedury inwazyjnej. W przypadku małego zabiegu operacyjnego / procedury inwazyjnej produkt leczniczy podawano z początkową dawką 75  $\mu\text{g/kg}$  mc. w bolusie dożylnym trwającym  $\leq 2$  minuty bezpośrednio przed wykonaniem cięcia lub rozpoczęciem procedury inwazyjnej. W przypadku zarówno małej, jak i poważnej procedury produkt podawano nie częściej niż co 2 godziny w dawce 75  $\mu\text{g/kg}$  mc. w trakcie zabiegu/procedury i po ich zakończeniu. Mediana czasu ekspozycji wynosiła 18 dni (poważne procedury) i 2,2 dnia (małe procedury).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności był odsetek zabiegów operacyjnych lub innych procedur inwazyjnych z odpowiedzią na leczenie ocenioną przez badacza jako *dobra* lub *doskonała* po 48 ( $\pm 4$ ) h po ostatnim podaniu produktu leczniczego. Ocena ta wynikała ze wszystkich ocen wykonywanych u pacjenta w danym punkcie czasowym, uwzględniając też śródoperacyjną ocenę hemostazy przez chirurga, liczbę epizodów krwawienia (i związanych z nimi interwencji), wyciek, przetoczenia krwi i liczbę zastosowanych produktów leczniczych. W analizie pierwszorzędowej wykorzystano niebrakujące oceny.

W ramach łącznie 12 procedur inwazyjnych, z czego 6 małych i 6 poważnych, ten produkt leczniczy otrzymało 6 pacjentów dorosłych (w wieku do 56 lat) i 6 dzieci (1 w wieku 14 lat i 5 w wieku 2 do 9 lat). W badaniu PerSept 3 uczestniczyło 4 pacjentów uprzednio włączonych do badań PerSept 1 (2 pacjentów) i PerSept 2 (2 pacjentów).

Spółród łącznie 12 przeprowadzonych zabiegów operacyjnych dla 9 (81,8%) procedur badacz ocenił wystąpienie powodzenia leczenia (odpowiedzi *dobra* albo *doskonała*) po 48 godzinach od ostatniego podania tego produktu leczniczego, w 2 (18,2%) przypadkach doszło do niepowodzenia leczenia (odpowiedź *zła*), a 1 ocena była brakująca z powodu wycofania się z udziału w badaniu (wycofania zgody) przed oceną po 48 godzinach.

Do 2 niepowodzeń leczenia (odpowiedź *zła*) doszło w grupie poważnego zabiegu operacyjnego. Odpowiedź w jednym przypadku imputowano jako *złą* z powodu przerwania udziału w badaniu ze względu na TEAE prowadzące do zgonu (krwiak pozabiegowy występujący w ciągu 2 dni od podania ostatniej dawki tego produktu leczniczego, z doraźnym podaniem leczenia przeciwkrwotocznego w ciągu 52 godzin od podania ostatniej dawki tego produktu leczniczego), który nastąpił u pacjenta z krwiakiem pozabiegowym po 1 dniu od podania produktu, poważnym krwawieniem z przewodu pokarmowego po 3 dniach od podania leku i niedokrwistością związaną ze znaczną utratą krwi, prowadzącą do zgonu w tym samym dniu. Krwotok z przewodu pokarmowego i niedokrwistość związaną z utratą krwi początkowo zgłoszono jako prawdopodobnie niezwiązane, a następnie badacz zmienił ich klasyfikację na zdarzenia prawdopodobnie związane z produktem leczniczym. Po ponownej ocenie przez niezależną komisję ds. monitorowania danych (DMC) i sponsora uznano brak występowania związku przyczynowo-skutkowego (zdarzenia niepowiązane). W przypadku kolejnego niepowodzenia leczenia konieczne było doraźne podanie leczenia w dniu 7 po zabiegu, kiedy to stwierdzono niepowodzenie leczenia.

Śródoperacyjne działanie hemostatyczne oceniono jako *doskonałe* albo *dobre* w przypadku wszystkich 12 małych i poważnych zabiegów operacyjnych. Średnia oszacowana śródoperacyjna utrata krwi była niska w porównaniu ze średnią przewidywaną utratą krwi (w przypadku pacjenta bez zaburzeń krwawienia poddawanego tej samej procedurze) w przypadku zarówno małych (2,3 mL rzeczywistej utraty śródoperacyjnej vs 4,2 mL jako maksymalna wartość przewidywana) i poważnych (odpowiednio 270,0 mL i 350,0 mL) zabiegów operacyjnych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ocenę farmakokinetyki przeprowadzono w badaniu klinicznym LFB-FVIIA-009-19 z udziałem 28 pacjentów (średni wiek 37,2 (mediana 15,1 [zakres 19–70 lat]) z hemofilią A — w tym z inhibitorami FVIII — którzy otrzymali pojedynczą dawkę eptakogu beta (aktywowanego; 75 µg/kg mc. albo 225 µg/kg mc.).

Profil farmakokinetyczny tego produktu leczniczego był porównywalny z profilami innych produktów rhFVIIa — wzrost stężenia w osoczu następował krótko po wstrzyknięciu, a spadek od stężenia maksymalnego do wyjściowego po około 8–12 godzinach od podania miał charakter dwuwykładniczy.

Dane analizowano z użyciem analizy bezkompartimentowej (NCA). Wyniki analizy farmakokinetycznej po pojedynczym podaniu dawki 75 µg/kg mc. albo 225 µg/kg mc. tego produktu leczniczego w bolusie dożylnym 28 dorosłym pacjentom zebrano w tabeli 6.

**Tabela 6. Parametry farmakokinetyczne produktu CEVENFACTA (średnia geometryczna [CV%]) u osób dorosłych**

| Parametr<br>(średnia<br>geometryczna<br>[CV%]) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | Klirens<br>(l/h) | V <sub>d</sub><br>(l) | AUC <sub>0-inf</sub><br>(ng*h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|------------------------------------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 75 µg/kg mc. (n = 14)                          | 938 (37)                    | 5,1 (37)         | 8,2 (37)              | 1008 (47)                         | 2,3 (16)                |
| 225 µg/kg mc. (n = 14)                         | 3211 (23)                   | 4,5 (20)         | 7 (22)                | 3571 (26)                         | 2,0 (8)                 |

C<sub>max</sub> — maksymalne stężenie w osoczu, AUC<sub>0-inf</sub> — pole powierzchni pod krzywą od czasu t = 0 do nieskończoności, t<sub>1/2</sub> — okres półtrwania w fazie eliminacji, V<sub>d</sub> — objętość dystrybucji.

W analizie bezkompartimentowej wykazano przybliżoną proporcjonalność między dawkami 75 µg/kg mc. oraz 225 µg/kg mc. eptakogu beta (aktywowanego), ze wzrostem średniej geometrycznej AUC<sub>0-inf</sub> oraz C<sub>max</sub> odpowiednio o 3,5 i 3,4 raza przy 3,0-krotnym wzroście dawki.

Należy zauważyć, że obserwowano zwiększenie ekspozycji (AUC i C<sub>max</sub>) wraz ze wzrostem masy ciała (istotne zwłaszcza w przypadku pacjentów otyłych) dla każdej z dostępnych dawek (75 µg/kg mc. oraz 225 µg/kg mc.). Stwierdzono, że dane w tej podgrupie są obecnie ograniczone, ale nastąpi aktualizacja ewentualnych zaleceń dotyczących dawkowania w momencie uzyskania wystarczającej ilości danych.

Dane farmakokinetyczne u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone: w badaniach klinicznych uczestniczyło 3 pacjentów w podeszłym wieku z badania PK LFB-FVIIA-009-19: 1 w wieku 70 lat w grupie pojedynczej dawki dożylniej 75 µg/kg mc. oraz 2 (najstarszy: 67 lat) w grupie pojedynczej dawki dożylniej 225 µg/kg mc.

Brak danych farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

Nie przeprowadzono badań klinicznych tego produktu leczniczego oceniających rozkład masy. Mimo wszystko na podstawie dostępnych opisów literaturowych oczekuje się, że metabolizm produktu zachodzi przez proteolizę w wątrobie, a produkt ulega wydaleniu z moczem i kałem (aminokwasy).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wszystkie wyniki programu przedklinicznych badań bezpieczeństwa stosowania były związane z działaniem farmakologicznym rFVIIa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Proszek

Argininy chlorowodorek  
Izoleucyna  
Trójsodowy cytrynian dwuwodny  
Glicyna  
Lizyny chlorowodorek  
Polisorbat 80  
Kwas solny (do dostosowania pH)

#### Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Po rekonstytucji produkt należy przechowywać w fiolce i podać w ciągu 4 godzin. Niezużyty roztwór należy usunąć po upływie 4 godzin od rekonstytucji.

Dalsze informacje i instrukcje dotyczące rekonstytucji, patrz punkt 6.6.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do podawania**

Każde opakowanie zawiera:

CEVENFACTA 1 mg (45 kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

- 1 szklaną fiolkę z proszkiem (1 mg) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- 1 sterylny adapter fiolki do rekonstytucji, z wbudowanym filtrem 5 µm,
- 1 ampułko-strzykawkę z wodą do wstrzykiwań (1,1 mL),
- 1 tłok i zabezpieczenie.

CEVENFACTA 2 mg (90 kJ.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

- 1 szklaną fiolkę z proszkiem (2 mg) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- 1 sterylny adapter fiolki do rekonstytucji, z wbudowanym filtrem 5 µm,
- 1 ampułko-strzykawkę z wodą do wstrzykiwań (2,2 mL),
- 1 tłok i zabezpieczenie.

CEVENFACTA 5 mg (225 kJ.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

- 1 szklaną fiolkę z proszkiem (5 mg) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- 1 sterylny adapter fiolki do rekonstytucji, z wbudowanym filtrem 5 µm,
- 1 ampułko-strzykawkę z wodą do wstrzykiwań (5,2 mL),
- 1 tłok i zabezpieczenie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

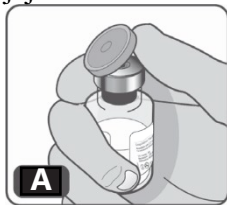
Po rekonstytucji za pomocą dołączonego zestawu roztwór powinien mieć wygląd przejrzystej lub lekko mętnej, bezbarwnej cieczy, niezawierającej cząstek obcych.

Przed podaniem zrekonstruowany produkt leczniczy należy poddać oględzinom pod kątem cząstek stałych. Nie stosować roztworów mętnych lub z osadem.

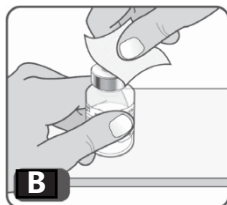
### *Instrukcja dotycząca rekonstytucji*

Rekonstytucję prowadzić zgodnie z techniką aseptyczną, na płaskiej powierzchni roboczej.

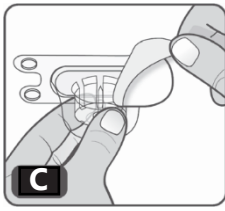
1. W momencie rekonstytucji produktu CEVENFACTA fiolka z proszkiem i ampułko-strzykawka powinny mieć temperaturę pokojową (pomiędzy 15 a 25°C).
2. Usunąć plastikowe wieczko fiolki (**ryc. A**). Jeśli fiolka nie posiada wieczka — nie stosować jej.



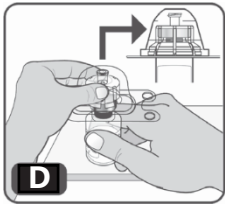
3. Przetrzeć gumowy korek fiolki za pomocą gazika z alkoholem. Pozostawić do wyschnięcia. Po przetarciu gazikiem **nie dotykać gumowego korka palcami i nie pozwolić, by zetknął się z innymi obiektami do momentu przyłączenia adaptera fiolki, ponieważ w takich sytuacjach może dojść do wnikięcia drobnoustrojów (ryc. B).**



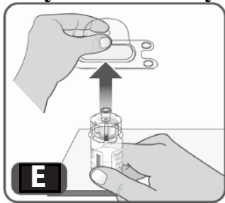
4. Otworzyć opakowanie adaptera fiolki przez zerwanie ochronnej osłony papierowej, nie dotykać elementów we wnętrzu opakowania. Nie wyjmować adaptera z opakowania. Kolec adaptera powinien być w położeniu odpowiadającym środkowi szarego korka gumowego (**ryc. C**).



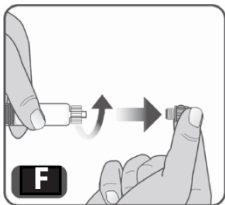
5. Obrócić opakowanie do góry nogami. Dokładnie docisnąć adapter do fiolki, aby w pełni wprowadzić kolec adaptera przez gumowy korek fiolki (**ryc. D**).



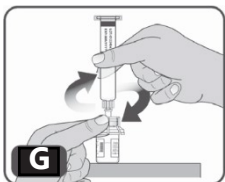
6. Delikatnie ścisnąć plastikową osłonę i pociągnąć w celu zdjęcia jej z adaptera fiolki. **Nie dotykać odsłoniętego kolca adaptera fiolki (ryc. E).**



7. Zdjąć korek z ampułko-strzykawki, przytrzymując korpus strzykawki jedną ręką i odkręcając korek (obracając w lewą stronę) za pomocą drugiej ręki. **Nie dotykać końcówki strzykawki. Nie używać ampułko-strzykawki, która nie posiada korka (ryc. F).**



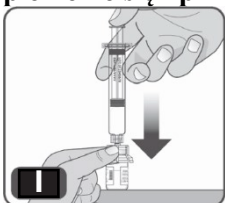
8. Trzymając krawędzie adaptera strzykawki przykręcić ampułko-strzykawkę (obracając o kilka obrotów w prawo), do momentu, gdy połączenie zapewni szczelność. **Nie należy stosować za dużej siły podczas dokręcania — w późniejszym etapie konieczne będzie odłączenie strzykawki (ryc. G).**



9. Chwycić tłok za szeroki, górny koniec za pomocą jednej ręki, a korpus strzykawki trzymać w drugiej ręce. Wprowadzić tłok do strzykawki, a następnie wkręcić go (obracając o kilka obrotów w prawo), by tłok i szary, gumowy korek strzykawki zostały połączone (**ryc. H**).



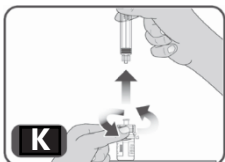
10. Bardzo powoli wsunąć tłok do końca strzykawki, aby przenieść całą ciecz ze strzykawki do fiolki. **Nie należy wsuwać tłoka za szybko, ponieważ może to spowodować nadmierne pienienie się i przedostanie się powietrza do fiolki (ryc. I).**



11. Delikatnie wymieszać zawartość fiolki lub obracać ją między dwoma dłońmi do momentu rozpuszczenia całego proszku. **Nie wstrząsać fiolką — powoduje to pienienie się i gromadzenie się powietrza (ryc. J).**



12. Nie pobierając produktu leczniczego do strzykawki odkręcić ją od adaptera fiolki (obracając w lewo), aż będzie całkowicie odłączona. Nie usuwać adaptera fiolki z fiolki (ryc. K).



13. Pobrać produkt leczniczy w stanie ciekłym z fiolki (fiolek), wykorzystując do tego dostarczoną przez aptekę strzykawkę, upewniwszy się, że jej objętość jest na tyle duża, by pomieściła przepisaną dawkę.

Jeśli do uzyskania zalecanej dawki konieczne jest wykorzystanie więcej niż jednej fiolki, należy wykonać powyższe kroki, korzystając z dodatkowych zestawów, do momentu uzyskania wymaganej dawki.

#### Instrukcja podawania

Ten produkt leczniczy musi zostać podany w ciągu 4 godzin od rekonstrukcji.

Ten produkt leczniczy powinien być podany w czasie maksymalnie 2 minut we wstrzyknięciu dożylnym.

#### Instrukcja usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ  
SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI  
CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY  
(WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE  
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej (biologicznych substancji czynnych)

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

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

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### Opakowanie tekturowe (1 mg)

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CEVENFACTA 1 mg (45 kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
eptakog beta (aktywowany)

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

eptakog beta (aktywowany) 1 mg/fiolkę (45 kj.m./fiolkę), 1 mg/mL po rekonstytucji

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: argininy chlorowodorek, izoleucyna, trójsodowy cytrynian dwuwodny, glicyna, lizyny chlorowodorek, polisorbát 80, kwas solny  
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każde opakowanie zawiera:

1 fiolkę z proszkiem,  
1 strzykawkę ze sterylnym rozpuszczalnikiem,  
1 tłok,  
1 adapter fiolki.

#### 5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do jednorazowego podania.  
Podać w ciągu 4 godzin od rekonstytucji.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie.

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francja

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/22/1664/001

**13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

CEVENFACTA 1 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Fiolka z proszkiem (1 mg)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

CEVENFACTA 1 mg (45 kj.m.) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
eptakog beta (aktywowany)  
Podanie dożylnie (iv.)

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1 mg

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

Ampulko-strzykawka z rozpuszczalnikiem (1,1 mL)

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Rozpuszczalnik produktu CEVENFACTA 1 mg  
woda do wstrzykiwań  
Podanie dożylnie (iv.)

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

1,1 mL

**6. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe (2 mg)

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CEVENFACTA 2 mg (90 kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
eptakog beta (aktywowany)

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

eptakog beta (aktywowany) 2 mg/fiolkę (90 kj.m./fiolkę), 1 mg/mL po rekonstytucji

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: argininy chlorowodorek, izoleucyna, trójsodowy cytrynian dwuwodny, glicyna, lizyny chlorowodorek, polisorbata 80, kwas solny  
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każde opakowanie zawiera:

1 fiolkę z proszkiem,  
1 strzykawkę ze sterylnym rozpuszczalnikiem,  
1 tłok,  
1 adapter fiolki.

### 5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do jednorazowego podania.  
Podać w ciągu 4 godzin od rekonstytucji.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie.

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francja

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/22/1664/002

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

CEVENFACTA 2 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Fiolka z proszkiem (2 mg)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

CEVENFACTA 2 mg (90 kj.m.) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
eptakog beta (aktywowany)  
Podanie dożylnie (iv.)

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

2 mg

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Ampulko-strzykawka z rozpuszczalnikiem (2,2 mL)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Rozpuszczalnik produktu CEVENFACTA 2 mg  
woda do wstrzykiwań  
Podanie dożylne (iv.)

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

2,2 mL

**6. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe (5 mg)

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CEVENFACTA 5 mg (225 kJ.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
eptakog beta (aktywowany)

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

eptakog beta (aktywowany) 5 mg/fiolkę (225 kJ.m./fiolkę), 1 mg/mL po rekonstytucji

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: argininy chlorowodorek, izoleucyna, trójsodowy cytrynian dwuwodny, glicyna, lizyny chlorowodorek, polisorbata 80, kwas solny  
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każde opakowanie zawiera:

1 fiolkę z proszkiem,  
1 strzykawkę ze sterylnym rozpuszczalnikiem,  
1 tłok,  
1 adapter fiolki.

### 5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do jednorazowego podania.  
Podać w ciągu 4 godzin od rekonstytucji.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie.

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francja

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/22/1664/003

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

CEVENFACTA 5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Fiolka z proszkiem (5 mg)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

CEVENFACTA 5 mg (225 kj.m.) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań  
eptakog beta (aktywowany)  
Podanie dożylne (iv.)

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

5 mg

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Ampulko-strzykawka z rozpuszczalnikiem (5,2 mL)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Rozpuszczalnik produktu CEVENFACTA 5 mg  
woda do wstrzykiwań  
Podanie dożylne (iv.)

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

5,2 mL

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania informacja dla użytkownika

**CEVENFACTA 1 mg (45 kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**

**CEVENFACTA 2 mg (90 kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**

**CEVENFACTA 5 mg (225 kj.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań**  
eptakog beta (aktywowany)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek CEVENFACTA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CEVENFACTA
3. Jak stosować lek CEVENFACTA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CEVENFACTA
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia leku CEVENFACTA

#### 1. Co to jest lek CEVENFACTA i w jakim celu się go stosuje

Lek CEVENFACTA zawiera substancję czynną eptakog beta (aktywowany), będącą rekombinowanym ludzkim czynnikiem krzepnięcia VIIa (rhFVIIa).

Lek CEVENFACTA jest stosowany u pacjentów dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat) z wrodzoną hemofilią A albo B, u których występują inhibitory (przeciwciała). Lek jest stosowany:

- w celu leczenia epizodów krwawienia,
- w ramach postępowania w celu zapobiegania krwawieniu podczas zabiegu chirurgicznego.

#### Jak działa lek CEVENFACTA

Lek ten działa przez tworzenie zakrzepu krwi w miejscu krwawienia w przypadku, gdy własne czynniki krzepnięcia organizmu nie działają.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku CEVENFACTA

##### Kiedy nie stosować leku CEVENFACTA

- jeśli pacjent ma uczulenie na eptakog beta (aktywowany) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma uczulenie na produkty lub białka pochodzące od królików.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku CEVENFACTA należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występowały miażdżyca (zwężenie tętnic na skutek choroby), choroba naczyń wieńcowych (choroba serca na skutek zwężenia naczyń dostarczających krew do serca), choroba naczyniowo-mózgowa (choroba naczyń dostarczających krew do mózgu), uraz zmiążdzeniowy, posocznica (ciężkie zakażenie krwi) lub zakrzepy krwi,
- jeśli u pacjenta występuje choroba serca, niewydolność serca lub zaburzenia rytmu serca,
- jeśli u pacjenta wcześniej występowały zakrzepy w płucach lub pacjent przeszedł operację serca,
- jeśli u pacjenta występuje lub występował jakikolwiek inny stan chorobowy.

Pacjenci z potwierdzoną alergią na kazeinę mogą być narażeni na wyższe ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych nadwrażliwości należy przerwać leczenie i natychmiast zgłosić się po pomoc lekarską. Objawy mogą obejmować pokrzywkę (swędzące, podskórne opuchnięcia), swędzenie, wysypkę, trudności z oddychaniem, obrzęk wokół ust i gardła, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy lub omdlenia oraz obniżone ciśnienie krwi.

Choć następujących zmian nie zaobserwowano, to mogą one pojawić się podczas leczenia lekiem CEVENFACTA:

- zakrzepy krwi w tętnicach serca (co może prowadzić do zawału lub dusznicy bolesnej), w mózgu (co może prowadzić do udaru), w płucach lub w żyłach głębokich. Związane z tym objawy mogą obejmować obrzęk i ból rąk, nóg lub brzucha, ból w klatce piersiowej, duszność, utratę czucia lub ruchomości oraz zaburzenia świadomości lub mowy,
- reakcje nadwrażliwości lub anafilaktyczne. Związane z tym objawy mogą obejmować pokrzywkę (swędzące, podskórne opuchnięcia), swędzenie, wysypkę, trudności z oddychaniem, obrzęk wokół ust i gardła, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy lub omdlenia oraz obniżone ciśnienie krwi,
- inhibitory (przeciwciała) mogące wywołać problemy z krwawieniem.

Jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku CEVENFACTA należy porozmawiać z lekarzem.

Istotne jest, by zapisywać numer serii używanego leku CEVENFACTA. Po zakupie nowego opakowania leku CEVENFACTA należy zapisać datę i numer serii (podany na opakowaniu po Lot) i przechowywać te informacje w bezpiecznym miejscu.

### **Młodzież**

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą pacjentów dorosłych oraz młodzieży (w wieku od 12 lat).

### **Lek CEVENFACTA a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Przed rozpoczęciem stosowania leku CEVENFACTA należy omówić to z lekarzem, jeśli:

- pacjent przyjmuje lub niedawno przyjął inny aktywowany czynnik VII bądź aktywowane lub nieaktywowane czynniki zespołu protrombiny,
- pacjent przyjmuje lub niedawno przyjął czynnik XIII,

ponieważ skojarzenie tych leków i leku CEVENFACTA może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (powstawania zakrzepów krwi w żyłach).

W przypadku stosowania tych leków przed zastosowaniem leku CEVENFACTA należy porozmawiać z lekarzem.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Po podaniu leku CEVENFACTA mogą wystąpić zawroty głowy. Jeśli objaw ten wystąpi, należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Lek CEVENFACTA zawiera sód**

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdym wstrzyknięciu, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak stosować lek CEVENFACTA**

Leczenie tym lekiem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w prowadzeniu pacjentów z hemofilią lub zaburzeniami krwawienia.

Lek CEVENFACTA ma postać proszku, który należy przygotować (zrekonstruować) z użyciem rozpuszczalnika i wstrzyknąć dożylnie (podanie we wstrzyknięciu dożylnym). Należy zapoznać się z instrukcjami zawartymi w przewodniku zamieszczonym na końcu tej ulotki (punkt 7).

### **Kiedy samodzielnie podać lek**

Wstrzykiwanie leków wymaga przeszkolenia. Nie należy podejmować próby samodzielnego wstrzykiwania leku, chyba że pracownik opieki zdrowotnej lub ośrodek leczenia hemofilii zapewnili odpowiednie przeszkolenie.

Wielu pacjentów z chorobą wymagającą podanie inhibitorów uczy się samodzielnego wstrzykiwania leku lub korzysta z pomocy członka rodziny. Po przeszkoleniu konieczne będzie przygotowanie, oprócz zestawu z lekiem CEVENFACTA, dodatkowych materiałów do wykonania wstrzyknięcia, co pozwoli na pomyślne leczenie epizodów krwawienia w domu. Przed przygotowaniem leku do wstrzyknięcia należy zgromadzić wszystkie materiały niezbędne do wykonania wstrzyknięcia. Takie dodatkowe materiały do wstrzykiwania zostaną zapewnione przez pracownika opieki zdrowotnej (np. farmaceutę lub ośrodek leczenia hemofilii).

Lek CEVENFACTA można podawać w ośrodku leczenia hemofilii, w gabinecie lekarskim lub w domu. W postępowaniu z krwawieniem istotne jest zastosowanie leczenia w momencie zauważenia pierwszych objawów.

Leczenie krwawienia należy zastosować tak szybko, jak to tylko możliwe, najlepiej w ciągu 2 godzin.

- W przypadku łagodnego lub umiarkowanego krwawienia (np. w obrębie stawu, mięśnia powierzchownego, tkanki miękkiej, błon śluzowych) należy samodzielnie podać sobie lek tak szybko, jak to tylko możliwe, najlepiej w domu.
- W przypadku dużego krwawienia (np. krwotoku zagrażającego życiu lub mogącego doprowadzić do utraty kończyny [ręki lub nogi], krwotoku wewnątrzczaszkowego [do środka czaszki] lub w obrębie przewodu pokarmowego [z żołądka lub jelita]) należy się skontaktować z lekarzem.

Zwykle duże krwawienie wymaga leczenia w szpitalu —dawka leku CEVENFACTA może zostać podana w drodze do szpitala.

Bez konsultacji z lekarzem nie należy samodzielnie stosować leczenia przez ponad 24 godziny.

- Po każdym zastosowaniu leku należy jak najszybciej powiadomić pracownika opieki zdrowotnej.
- Jeśli krwawienie nie ustąpi w ciągu 24 godzin należy natychmiast skontaktować się z pracownikiem opieki zdrowotnej lub wezwać pogotowie. Zwykle konieczna będzie w takim przypadku hospitalizacja.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem została zamieszczona na końcu tej ulotki (punkt 7) jako **INSTRUKCJA UŻYCIA**.

Roztwór wstrzyknąć dożylnie w czasie maksymalnie 2 minut.

**Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.**

#### **Dawka**

Pracownik opieki zdrowotnej na podstawie masy ciała pacjenta, choroby i rodzaju krwawienia określi konieczną dawkę leku CEVENFACTA i moment jego zastosowania.

#### *Leczenie epizodów krwawienia*

Leczenie tym lekiem należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu epizodu krwawienia.

#### Łagodne i umiarkowane krwawienie

W przypadku epizodów krwawienia o charakterze łagodnym lub umiarkowanym czas leczenia domowego nie powinien przekroczyć 24 godzin. Kontynuację leczenia w domu przez ponad 24 godziny można rozważyć wyłącznie dopiero po konsultacji z ośrodkiem leczenia hemofilii.

#### Duże krwawienie

W przypadku wystąpienia podczas pobytu w domu objawów przedmiotowych lub podmiotowych dużego krwawienia należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.

W drodze do ośrodka leczenia hemofilii lub gabinetu lekarza można podać początkową dawkę leku, aby uniknąć opóźnień we włączeniu leczenia.

Ten lek należy zawsze stosować dokładnie tak, jak to opisano w tej ulotce dla pacjenta, lub według zaleceń lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

#### **Sposób podawania**

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem oraz instrukcja podawania zostały zamieszczone na końcu tej ulotki (punkt 7) jako **INSTRUKCJA UŻYCIA**.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku CEVENFACTA**

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku CEVENFACTA należy natychmiast zgłosić się po pomoc lekarską.

#### **Pominięcie zastosowania leku CEVENFACTA**

W przypadku pominięcia zastosowania leku CEVENFACTA należy zwrócić się do lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

## **4.     Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, także ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Często występujące działania niepożądane**

*(mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):*

- zawroty głowy
- ból głowy
- dyskomfort w miejscu podania
- siniak (krwiak) w miejscu wstrzyknięcia
- podwyższona temperatura ciała
- krwiak pozabiegowy
- reakcja związana z wlewem

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek CEVENFACTA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po skrócie Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.  
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu rekonstytucji leku CEVENFACTA należy wykorzystać wyłącznie materiały dostarczone w zestawie.

Po rekonstytucji produkt należy przechowywać w fiolce i podać w ciągu 4 godzin.

Niezużyty roztwór należy wyrzucić po upływie 4 godzin od rekonstytucji.

Nie używać leku, jeśli w cieczy widoczne są cząstki stałe lub po zmieszaniu jest ona mętna.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek CEVENFACTA

- Substancją czynną leku jest rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa (eptakog beta [aktywowany]).
- Pozostałe substancje pomocnicze to:  
Proszek: argininy chlorowodorek, izoleucyna, trójsodowy cytrynian dwuwodny, glicyna, lizyny chlorowodorek, polisorbat 80, kwas solny (do dostosowania pH)  
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.  
Patrz punkt 2 „Lek CEVENFACTA zawiera sól”.

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera: 1 mg/fiolkę (co odpowiada 45 kj.m./fiolkę), 2 mg/fiolkę (co odpowiada 90 kj.m./fiolkę), 5 mg/fiolkę (co odpowiada 225 kj.m./fiolkę).

Po rekonstytucji stężenie roztworu wynosi około 1 mg/mL (45 kj.m./mL) eptakogu beta (aktywowanego). 1 kj.m. jest równa 1000 j.m. (IU, jednostek międzynarodowych).

### Jak wygląda lek CEVENFACTA i co zawiera opakowanie

Fiolka z proszkiem zawiera biały lub prawie biały, liofilizowany proszek, a ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem zawiera przejrzysty i bezbarwny roztwór. Roztwór po rekonstytucji powinien być klarowny lub nieznacznie opalizujący.

Każde opakowanie leku CEVENFACTA zawiera:

- 1 szklaną fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- 1 sterylny adapter fiolki do rekonstytucji, z wbudowanym filtrem 5 µm,
- 1 ampułko-strzykawkę z wodą do wstrzykiwań,

- 1 tłok i zabezpieczenie.

Wielkości opakowań: 1 mg (45 kj.m.), 2 mg (90 kj.m.) i 5 mg (225 kj.m.).

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

-----

## INSTRUKCJA UŻYCIA:

### **PRZED ROZPOCZĘCIEM STOSOWANIA LEKU CEVENFACTA NALEŻY DOKŁADNIE ZAPOZNAĆ SIĘ Z PONIŻSZĄ INSTRUKCJĄ**

Lek CEVENFACTA ma postać proszku. Przed wstrzyknięciem należy go przygotować (zrekonstruować) za pomocą rozpuszczalnika dostarczanego w strzykawce. Rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań. Zrekonstruowany lek CEVENFACTA należy wstrzyknąć dożylnie (lek wyłącznie do podawania dożylnego).

Zestaw zawiera materiały potrzebne do rekonstrukcji tego leku. Do wstrzyknięcia leku po rekonstrukcji mogą być konieczne dodatkowe materiały — zostaną one zapewnione przez pracownika opieki zdrowotnej (np. farmaceutę lub ośrodek leczenia hemofilii).

**Lekarz lub pielęgniarka zaprezentują pacjentowi lub jego opiekunowi sposób przygotowania i wstrzykiwania leku CEVENFACTA. Nie należy wykorzystywać zestawu bez uprzedniego przeszkolenia przez pracownika opieki zdrowotnej lub w ośrodku leczenia hemofilii.**

**W trakcie przygotowania i wstrzykiwania leku zachować czystość i technikę ograniczającą liczbę drobnoustrojów (aseptyczną).**

#### **Zestaw z lekiem CEVENFACTA zawiera:**

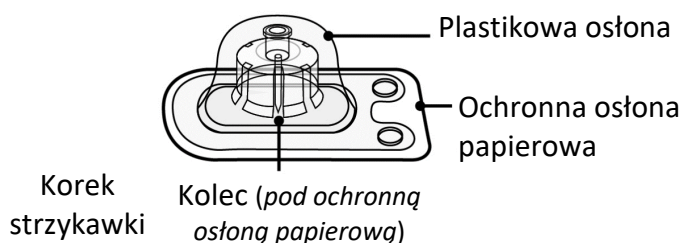
- 1 szklaną fiolkę z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań,
- 1 sterylny adapter fiolki do rekonstrukcji, z wbudowanym filtrem 5 µm,
- 1 ampułko-strzykawkę z wodą do wstrzykiwań,
- 1 tłok i zabezpieczenie.

#### **Fiolka z proszkiem**

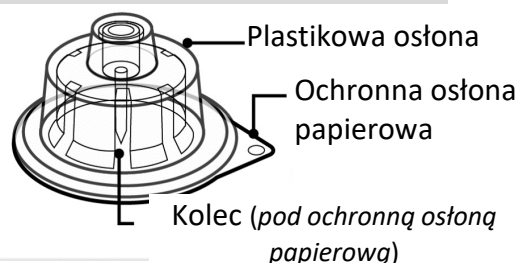


#### **Adaptory fiolki\* i opakowania**

##### **Adapter fiolki 1 mg i 2 mg**

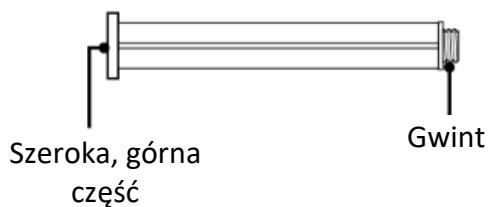


##### **Adapter fiolki 5 mg**

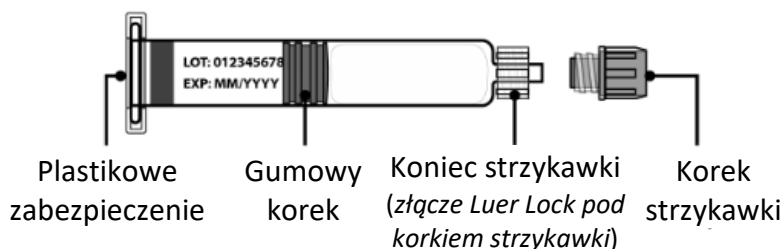


**UWAGA: zestaw z lekiem CEVENFACTA zawiera tylko jeden adapter fiolki.**

## Tłok strzykawki

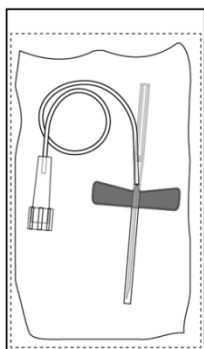


## Ampułka-strzykawka z rozpuszczalnikiem



Potrzebny będzie też sterylny zestaw do wstrzyknięć (igła motylkowa z rurką), sterylna plastikowa strzykawka, sterylne gaziki z alkoholem i pojemnik na ostre odpady, zgodny z właściwymi miejscowymi przepisami i normami. **Materiały te nie są zawarte w opakowaniu leku CEVENFACTA.** Takie dodatkowe materiały zostaną zapewnione przez pracownika opieki zdrowotnej (np. farmaceutę lub ośrodek leczenia hemofilii)

### Zestaw do infuzji



### Plastikowa strzykawka



### Gazik nasączony alkoholem



### Pojemnik na ostre odpady



## 1) Przygotowanie materiałów i fiolki

- Przygotować zestawy leku CEVENFACTA w liczbie niezbędnej do uzyskania przepisanej dawki, sterylny zestaw do wstrzykiwań (nie dołączono) oraz gazik nasączony alkoholem (nie dołączono).

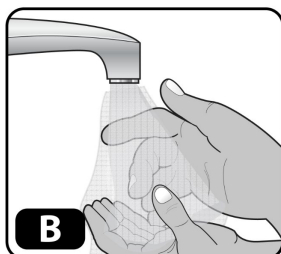
**Nie używać zestawu, jeśli zabezpieczenie zostało zerwane lub zestaw mógł zostać zanieczyszczony.** W takim przypadku należy użyć nowego zestawu.

- Sprawdzić termin ważności umieszczony na boku zestawu (ryc. A).

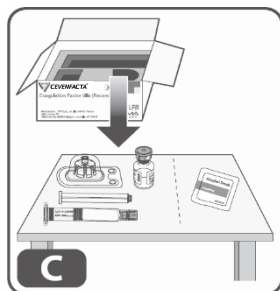
**Nie stosować po upływie terminu ważności.**



- Sprawdzić nazwę, moc i kolor opakowania, aby upewnić się, że zawiera ono właściwy produkt (opakowanie leku w dawce 1 mg jest żółte, 2 mg — zielone, a 5 mg — fioletowe).
- Przed rekonstytucją leku CEVENFACTA przygotować czystą, płaską powierzchnię.
- Umyć ręce wodą z mydłem i osuszyć je czystym ręcznikiem lub suszarką do rąk (**ryc. B**).



- Wyjąć zawartość jednego zestawu i przygotować jeden gazik nasączony alkoholem. Umieścić elementy na czystej powierzchni (**ryc. C**).



- Sprawdzić zawartość zestawu. Upewnić się, że każdej fiołce towarzyszy strzykawka o odpowiednim kolorze.

**Nie używać elementów, jeśli je upuszczono lub zostały uszkodzone.** W takim przypadku należy użyć nowego zestawu.

- Pozostawić fiołkę i ampułko-strzykawkę do uzyskania temperatury pokojowej. Można ogrzać je w rękach do osiągnięcia temperatury ciała.

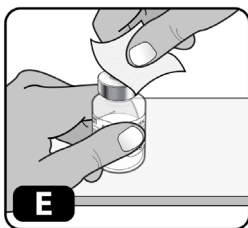
**Nie podgrzewać fiołki i ampułko-strzykawki w inny sposób.**

- Usunąć plastikowe wieczko fiołki (**ryc. D**).

**Jeśli fiołka nie posiada wieczka — nie stosować jej.**



- Przetrzeć gumowy korek gazikiem nasączonym alkoholem (**ryc. E**) i pozostawić na kilka sekund do wyschnięcia, co pozwoli zapewnić sterylność korka.

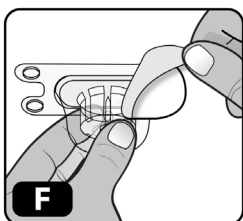


- Po przetarciu gazikiem **nie dotykać gumowego korka palcami i nie pozwolić, by zetknął się z innymi obiektami** do momentu przyłączenia adaptera fiolki, ponieważ w takich sytuacjach może dojść do wnikięcia drobnoustrojów.

## 2) Przyłączanie adaptera fiolki

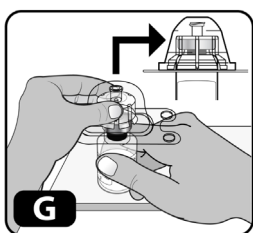
- Zdjąć ochronną osłonę papierową z opakowania adaptera fiolki (**ryc. F**).

Jeśli ochronna osłona papierowa nie jest szczelna lub została uszkodzona, nie używać adaptera fiolki.

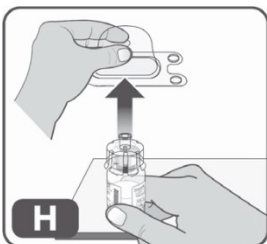


**Nie wyjmować adaptera fiolki z osłonki ochronnej palcami.** W przypadku dotknięcia kolca adaptera fiolki może on zostać zanieczyszczony drobnoustrojami przeniesionymi z palców.

- Umieścić fiolkę na czystej, płaskiej powierzchni i przytrzymać ją jedną ręką. Drugą ręką złapać plastikową osłonkę (z umieszczonym w niej adapterem fiolki) i umieścić bezpośrednio nad fiolką. Kolec adaptera powinien być w położeniu odpowiadającym środkowi szarego korka gumowego.
- Dokładnie docisnąć plastikową osłonę, by kolec adaptera fiolki przekłuł gumowy korek (można zaobserwować/usłyszeć, jak adapter zatrzaskuje się w odpowiednim miejscu; **ryc. G**).



- Delikatnie ścisnąć plastikową osłonę i pociągnąć w celu zdjęcia jej z adaptera fiolki (**ryc. H**).



**Nie dotykać górnej części adaptera fiolki po zdjęciu plastikowej osłony, aby uniknąć przeniesienia drobnoustrojów z palców.**

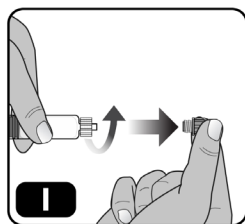
**UWAGA:** adapter fiolki 5 mg może nie przylegać płasko do fiolki, ale jego działanie jest zachowane. Jak wspomniano wcześniej zestaw leku CEVENFACTA zawiera tylko jeden adapter fiolki, dopasowany do fiolki zawartej w zestawie.

### 3) Przyłączanie ampulko-strzykawki i montaż tłoka

- Zdjąć korek z ampulko-strzykawki, przytrzymując korpus strzykawki jedną ręką i odkręcając korek (obracając w lewą stronę) za pomocą drugiej ręki (**ryc. I**).

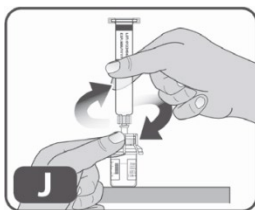
**Nie dotykać końcówki strzykawki znajdującej się pod korkiem, aby uniknąć przeniesienia drobnoustrojów z palców.**

**Nie używać ampulko-strzykawki, która nie posiada korka.**



- Przytrzymać krawędzie adaptera strzykawki i przykręcić ampulko-strzykawkę (obracając o kilka razy w prawo), do momentu, gdy połączenie zapewni szczelność (**ryc. J**).

**Nie należy stosować za dużej siły podczas dokręcania — w późniejszym etapie konieczne będzie odłączenie strzykawki.**



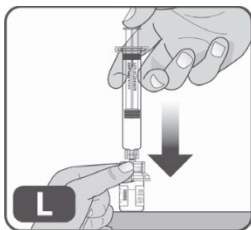
- W celu przyłączenia tłoka do strzykawki chwycić tłok za szeroki, górny koniec za pomocą jednej ręki, a korpus strzykawki trzymać w drugiej ręce.
- Wprowadzić tłok do strzykawki, a następnie wkręcić go (obracając o kilka obrotów w prawo), by tłok i szary, gumowy korek strzykawki zostały połączone (**ryc. K**).



### 4) Wymieszanie leku w fiolce

- Bardzo powoli wsunąć tłok do końca strzykawki, aby przenieść całą ciecz ze strzykawki do fiolki (**ryc. L**).

**Nie należy wsuwać tłoka za szybko, ponieważ może to spowodować nadmierne pienienie się i przedostanie się powietrza do fiolki.**



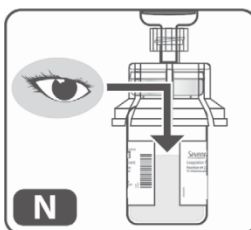
- Delikatnie wymieszać zawartość fiolki lub obracać ją między dwoma dłońmi do momentu rozpuszczenia całego proszku (**ryc. M**).

**Nie wstrząsać fiolką — powoduje to pienienie się i gromadzenie się powietrza.**



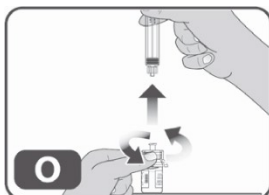
- Obejrzeć roztwór po wymieszaniu (**ryc. N**). Powinien być klarowny lub nieznacznie opalizujący. Cały proszek powinien ulec rozpuszczeniu, a w cieczy nie powinno być widać pływających cząstek.

**Nie używać leku, jeśli w cieczy widoczne są cząstki stałe lub po zmieszaniu jest ona mętna.** W takim przypadku przygotować lek od nowa, używając nowego zestawu.



## 5) Odłączanie pustej strzykawki od adaptera fiolki

- Nie pobierając produktu leczniczego do strzykawki odkręcić ją od adaptera fiolki (obracając w lewo), aż będzie całkowicie odłączona (**ryc. O**).



- Wyrzucić opróżnioną strzykawkę do pojemnika na ostre odpady (**ryc. P**).

**Nie wyjmować adaptera fiolki.**

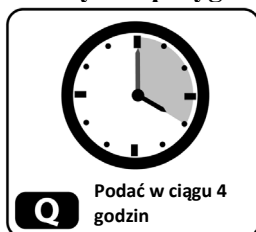
**Nie dotykać końcówki Luer Lock adaptera fiolki.** W przypadku jej dotknięcia może ona zostać zanieczyszczona drobnoustrojami z palców.



## 6) Przygotowanie dodatkowych fiolek i wstrzyknięcie dawki

- Jeśli do uzyskania zalecanej dawki konieczne jest wykorzystanie więcej niż jednej fiołki, należy wykonać powyższe kroki, korzystając z dodatkowych zestawów, do momentu uzyskania wymaganej dawki.
- Pobrać lek w stanie ciekłym z fiołki/fiołek, wykorzystując do tego zakupioną w aptece sterylną strzykawkę, upewniwszy się, że jej objętość jest na tyle duża, by pomieściła przepisaną dawkę.
- Lek CEVENFACTA musi zostać podany w ciągu 4 godzin od rekonstytucji (**ryc. Q**).

**Nie używać przygotowanego leku, jeśli od rekonstytucji upłynęły ponad 4 godziny.**



- Lek CEVENFACTA może być wstrzyknięty w czasie 2 minut — lub krótszym — do żyły, zgodnie z instrukcjami udzielonymi przez pracownika opieki zdrowotnej.

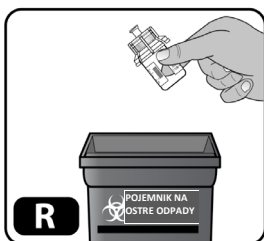
## 7) Usunięcie pustych fiołek po leku

- Po rekonstytucji i wstrzyknięciu leku należy bezpiecznie usunąć fiołkę z przyłączonym adapterem, strzykawkę użytą do podania leku i inne odpady do pojemnika na ostre odpady (**ryc. R**).

**Nie usuwać do odpadów z gospodarstwa domowego.**

**Przed usunięciem nie odłączać adaptera fiołki od fiołki.**

**Nie używać ponownie elementów zestawu.**



Pojemnik na ostre odpady należy usuwać zgodnie z właściwymi miejscowymi przepisami i normami.

## Przechowywanie

Lek CEVENFACTA dostarczany jest w postaci zestawu, który należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Nie otwierać elementów zestawu do momentu gotowości do ich użycia.

Nie zamrażać roztworu leku CEVENFACTA po rekonstytucji i nie przechowywać go w strzykawkach.

Unikać wystawiania leku CEVENFACTA po rekonstytucji na bezpośrednie działanie światła.

### **Ważne informacje**

**Lek CEVENFACTA jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwania do żyły (podawania dożylnego). Nie wstrzykiwać leku inną drogą, w tym pod powierzchnię skóry (podskórnie) lub do mięśnia (domięśniowo).**

**W przypadku problemów należy się skontaktować z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.**