

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

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

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

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

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

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

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

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

##### Dosierung

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

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

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

Maximal verträgliche Dosen wurden für dieses Arzneimittel nicht bestimmt, und kumulative Tagesdosen von mehr als 1025  $\mu\text{g}/\text{kg}$  wurden nicht untersucht.

##### Behandlung von Blutungsepisoden

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

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

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

Falls es im häuslichen Bereich zu Anzeichen oder Symptomen für eine schwere Blutung kommt, sollten sich die Patienten umgehend medizinisch betreten lassen. Um eine Verzögerung der Behandlung zu vermeiden,

kann zuhause in der Zwischenzeit eine initiale Dosis verabreicht werden.

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

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

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

##### Prävention von Blutungen bei chirurgischen oder invasiven Eingriffen

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

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

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

##### Spezielle Patientengruppen

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

##### Kinder und Jugendliche

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

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

##### Art der Anwendung

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Verabreichen Sie die Lösung als eine intravenöse Bolusinjektion über 2 Minuten oder weniger.

#### 4.3 Gegenanzeigen

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

Überempfindlichkeit gegen Kaninchen oder Kaninchenproteine.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Rückverfolgbarkeit

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

##### Thrombose

Für Patienten mit einer anamnestisch bekannten arteriellen oder venösen thromboembolischen Erkrankung liegen nur begrenzt

Tabelle 1: Dosierung bei der Behandlung von Blutungsepisoden

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

Tabelle 2: Dosierung beim perioperativen Management von Blutungen

Art des chirurgischen Eingriffs	Empfohlenes Dosierungsschema	Dauer der Anwendung
<b>Klein</b> Einschließlich unkomplizierte Zahnextraktionen, Legen von peripher eingeführten zentralen Kathetern, Portkathetern usw.	<b>Initiale Dosis:</b> 75 µg/kg unmittelbar vor der Operation oder Beginn des invasiven Eingriffs; dann <b>Nachfolgende Dosen:</b> 75 µg/kg wiederholt alle 2 Stunden für die ersten 48 Stunden nach der initialen Dosis.	Bei den meisten kleinen Eingriffen sollte eine Behandlung für 48 Stunden erfolgen, um eine Hämostase zu erreichen. Nach Ermessen des Arztes kann dieses Arzneimittel weniger häufig als alle 2 Stunden und/oder über einen kürzeren Zeitraum als 48 Stunden verabreicht werden.
<b>Groß</b>	<b>Präoperative und operative Dosen:</b> 200 µg/kg unmittelbar vor der Operation, gefolgt von 75 µg/kg alle 2 Stunden für die Dauer der Operation <b>Die folgenden postoperativen Dosen können verabreicht werden:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die ersten 48 Stunden: 75 µg/kg alle 2 Stunden</li> <li>• Tage 3–4: 75 µg/kg alle 2 bis 4 Stunden</li> <li>• Tage 5–6: 75 µg/kg alle 2 bis 6 Stunden</li> <li>• Tage 7–10: 75 µg/kg alle 2 bis 8 Stunden</li> <li>• Ab Tag 11: 75 µg/kg alle 2 bis 12 Stunden</li> </ul> Dosis und Dosierungsintervalle können vom Arzt auf der Basis der klinischen Beurteilung und der bekannten Ansprechempfindlichkeit des Patienten auf FVIIa-haltige Bypassing-Präparate bei früheren Blutungsereignissen angepasst werden. Nach der Operation wird CEVENFACTA (75 µg/kg) zudem vor der Entfernung von Drainagen oder Fäden oder vor der Physiotherapie empfohlen.	Dieses Arzneimittel sollte mindestens für 5 postoperative Tage (120 Stunden) und mindestens so lange verabreicht werden, wie es für die Erreichung einer Hämostase und die Unterstützung der Wundheilung erforderlich ist.

Daten zur Sicherheit dieses Arzneimittels vor, da solche Patienten aus klinischen Studien mit CEVENFACTA ausgeschlossen wurden. Solche Reaktionen wurden in klinischen Studien und in der Anwendungsbeobachtung mit Eptacog alfa und einem aPCC/PCC (aktiviertem oder nicht-aktiviertem Prothrombin-komplex) beobachtet.

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

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Neutralisierende Antikörper

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

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

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

Natriumgehalt

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

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt 103 Patienten erhielten mindestens eine Dosis von Eptacog beta (aktiviert). Die für die integrierte Analyse verwendete gesamte Sicherheitspopulation (siehe Tabelle 3) umfasste 75 einzelne Patienten in vier klinischen Studien, die im Rahmen von insgesamt 1117 Behandlungsepisoden 3418 Injektionen erhielten. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Beschwerden an der Infusionsstelle (1,3%),

Hämatom an der Infusionsstelle (1,3%), Hämatom nach einem Eingriff (1,3%), infusionsbezogene Reaktionen (1,3%), erhöhte Körpertemperatur (1,3%), Schwindelgefühl (1,3%) und Kopfschmerz (1,3%). Achtundzwanzig (28) weitere Patienten erhielten im Rahmen einer fünften klinischen Studie (Study LFB-FVIA-009-19) eine einzelne intravenöse Bolusdosis von Eptacog beta (aktiviert). Eine Zusammenfassung der Sicherheitsdaten aus der Studie LFB-FVIA-009-19 wird im Anschluss vorgestellt.

Kinder und Jugendliche

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

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

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

In der Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen aufgeführt.

Siehe Tabelle 3

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

In den gepoolten Sicherheitsdaten der drei klinischen PerSept-Pivotalstudien hatten 5 von 60 Patienten zu Beginn (vor der Exposition mit diesem Arzneimittel) und während der Nachuntersuchungen einen positiven Screeningassay auf gegen CEVENFACTA

**Tabelle 3: Gepoolte Daten zu Nebenwirkungen in klinischen Studien**

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

gerichtete Antikörper. Zwei Patienten hatten transiente gegen CEVENFACTA gerichtete Antikörper mit einem zusätzlichen bestätigenden Test auf gegen CEVENFACTA gerichtete Antikörper. Diese wurden als nicht-neutralisierende Antikörper bestätigt.

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### **Deutschland**

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59  
63225 Langen  
DEUTSCHLAND  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: [www.pei.de](http://www.pei.de)

#### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

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

#### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

##### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutgerinnungsfaktoren; ATC-Code: B02BD08

##### Wirkmechanismus

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

Bei Patienten mit Hämophilie A oder B fehlen die Moleküle der Faktoren VIII oder IX oder

sie funktionieren nicht, so dass die Verstärkung der Gerinnung verhindert wird. Dadurch kommt es zu belastenden Blutungen, die manchmal lebensbedrohend sein können. Bei diesen Patienten aktiviert FVIIa die Gerinnung durch den natürlichen „TF-abhängigen“ Mechanismus. Allerdings sind die therapeutischen Dosen, die zur Erreichung einer Hämostase mittels FVIIa benötigt werden, deutlich höher als die normale Konzentration von FVII(a) im Blutkreislauf. Die Präsenz dieser unterhalb des natürlichen FVIIa-Spiegels liegenden Konzentration induziert zwei weitere Gerinnungsmechanismen. Ein zweiter, „TF-unabhängiger“ Mechanismus führt ähnlich wie der „TF-abhängige“ Wirkmechanismus zur Bildung von FXa auf der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten, ohne dass TF den FVIIa auf der Zelloberfläche bindet und seine Struktur verändert. Darüber hinaus schwächt die Anwendung von hohen FVIIa-Dosen die natürliche und kontinuierliche Inhibition von FVIIa durch das FVII-Zymogen.

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

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

##### Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

##### Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungen bei Erwachsenen und Jugendlichen:

PerSept 1 war eine multizentrische, offene, randomisierte, Crossover-Phase-III-Studie mit zwei initialen Dosierungsschemata. Die allgemeinen Ziele dieser Studie waren die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von zwei Dosierungsschemata des Arzneimittels über alle Schweregrade von

Blutungsepisoden (leicht, mittelschwer und schwer) hinweg sowie Untersuchungen zur Pharmakokinetik. Entsprechend dem Prüfplan wurden Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren (bis einschließlich 75 Jahre) mit angeborener Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern gegen FVIII oder FIX (positiver Hemmkörpertest mit einem BE-Grenzwert von 5) aufgenommen.

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

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

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

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

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

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

PerSept 2 war eine globale, multizentrische, offene, randomisierte, Crossover-Phase-III-Studie mit zwei initialen Dosierungsschemata. Die allgemeinen Ziele dieser Studie waren die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von zwei Dosierungsschemata des Arzneimittels über alle Schweregrade von Blutungsepisoden (leicht, mittelschwer und schwer) hinweg sowie Untersuchungen zur Pharmakokinetik. In die Studie wurden Patienten im Alter von  $< 12$  Jahren mit angeborener Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern gegen FVIII oder FIX (positiver Hemmkörpertest mit einem BE-Grenzwert von 5) aufgenommen.

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

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

Die Ergebnisse einer Analyse bezüglich des Anteils erfolgreich behandelter Blutungsepisoden, mit der Bewertung „gut“ oder „her-

vorragend“ auf einer 4-Punkte-Bewertungsskala, unabhängig vom Schweregrad, 12 Stunden nach der initialen Verabreichung dieses Arzneimittels (primärer Wirksamkeitsendpunkt) sind in der Tabelle 5 aufgeführt, wobei fehlende Antworten als fehlgeschlagene Behandlungen gewertet wurden.

Siehe Tabelle 5

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

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

PerSept 3 war eine multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels, und zwar bei Patienten mit Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern gegen FVIII

oder FIX (positiver Hemmkörpertest mit einem BE-Grenzwert von 5) im Alter von  $\geq 6$  Monaten bis  $\leq 75$  Jahren, für die eine elektive Operation oder ein anderer invasiver Eingriff geplant war. Zwölf Patienten wurden in die Studie aufgenommen (6 in die Gruppe mit einer kleinen Operation und 6 in die Gruppe mit einer großen Operation).

Für einen großen chirurgischen/invasiven Eingriff wurde ein Behandlungsschema mit einem initialen Bolus von 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mittels maximal 2-minütiger intravenöser Injektion angewendet, die vor der chirurgischen Inzision oder vor Beginn des invasiven Eingriffs verabreicht wurde. Für einen kleinen chirurgischen/invasiven Eingriff wurde dieses Arzneimittel in einem initialen Bolus von 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mittels maximal 2-minütiger intravenöser Injektion angewendet, die vor der chirurgischen Inzision oder vor Beginn des invasiven Eingriffs verabreicht wurde. Sowohl bei kleinen als auch bei großen Eingriffen wurde die Verabreichung in Mindestabstän-

den von 2 Stunden in einer Dosierung von 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  während und nach der Operation/dem invasiven Eingriff wiederholt. Der Medianwert der Expositionsdauer lag bei 18 Tagen (große Eingriffe) bzw. 2,2 Tagen (kleine Eingriffe).

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

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

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

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall.

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

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

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

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

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

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall.

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

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

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

basierte auf den nicht-fehlenden Beurteilungen.

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

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

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

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

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetische Beurteilung wurde in der klinischen Studie LFB-FVIIA-009-19 mit 28 Patienten mit Hämophilie A mit oder

ohne Hemmkörper gegen FVIII (mittleres Alter 37,2 [medianes Alter: 15,1 (Spanne: 19–70 Jahre)]) durchgeführt, die eine Einzeldosis von Eptacog beta (aktiviert) (entweder 75 µg/kg oder 225 µg/kg) erhielten.

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

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

Siehe Tabelle 6

Die Nicht-Kompartiment-Analyse zeigte eine annähernde Dosisproportionalität zwischen 75 µg/kg und 225 µg/kg Eptacog beta (aktiviert), wobei der geometrische Mittelwert für AUC<sub>0-∞</sub> und C<sub>max</sub> bei einer 3,0-fachen Dosiserhöhung um das 3,5- bzw. 3,4-fache anstieg.

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

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

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

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

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

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

- Lösungsmittel:  
Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

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

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

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

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

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht einfrieren.  
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für die Anwendung**

Jede Packung enthält:  
CEVENFACTA 1 mg (45 KIE), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
– 1 Glas-Durchstechflasche mit Pulver (1 mg) zur Herstellung einer Injektionslösung,

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

Parameter (geometrischer Mittelwert (CV%))	C <sub>max</sub> (ng/ml)	Clearance (l/h)	V <sub>d</sub> (l)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
75 µg/kg (n = 14)	938 (37)	5,1 (37)	8,2 (37)	1.008 (47)	2,3 (16)
225 µg/kg (n = 14)	3.211 (23)	4,5 (20)	7 (22)	3.571 (26)	2,0 (8)

C<sub>max</sub> = maximale Plasmakonzentration; AUC<sub>0-∞</sub> = Fläche unter der Kurve von Zeitpunkt 0 bis unendlich; t<sub>1/2</sub> = terminale Halbwertszeit; V<sub>d</sub> = Verteilungsvolumen

- 1 steriler Durchstechflaschen-Adapter mit integriertem 5 µm-Filter für die Rekonstitution,
- 1 Fertigspritze mit Wasser für Injektionszwecke (1,1 ml),
- 1 Kolbenstange und Rücklaufsperr.

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

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

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

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

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

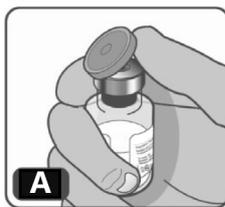
Nach Rekonstitution mit dem mitgelieferten Set erscheint die Lösung als eine klare bis leicht trübe farblose Flüssigkeit, die frei von Fremdkörpern ist.

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

*Hinweise für die Rekonstitution*

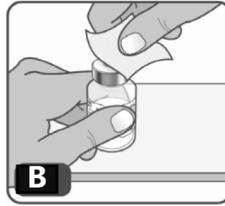
Für die Rekonstitution sind stets eine aseptische Technik und eine ebene Arbeitsfläche zu verwenden.

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

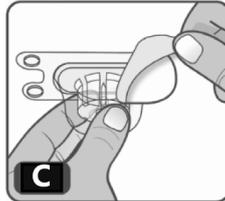


3. Wischen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den Alkohol abtrocknen. Nach der Reinigung mit dem Tupfer **darf der Gummistopfen vor dem Anschluss des Durchstechflaschen-Adapters nicht mehr mit den Fingern oder anderen Gegenständen berührt werden, da es dadurch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

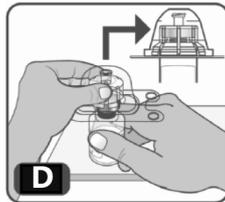
**gung von Krankheitserregern kommen kann (Abb. B).**



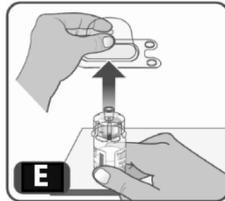
4. Öffnen Sie die Verpackung mit dem Durchstechflaschen-Adapter, indem Sie die Schutzfolie aus Papier abziehen, ohne den Bereich im Inneren zu berühren. Nehmen Sie den Durchstechflaschen-Adapter nicht aus der Verpackung heraus. Richten Sie den Dorn des Adapters auf die Mitte des grauen Gummistopfens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



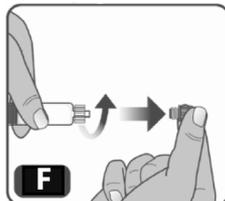
5. Drehen Sie die Verpackung um. Drücken Sie den Dorn des Durchstechflaschen-Adapters fest in den Gummistopfen der Durchstechflasche hinein (**Abb. D**).



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

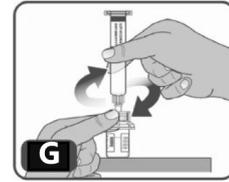


7. Entfernen Sie die Spritzenkappe von der Fertigspritze, indem Sie den Korpus der Spritze mit einer Hand halten und die Spritzenkappe mit der anderen Hand (gegen den Uhrzeigersinn) herunterdrehen. **Berühren Sie nicht die Spitze der Spritze. Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, falls die Spritzenkappe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

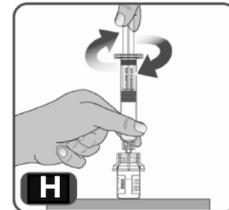


8. Halten Sie den Durchstechflaschen-Adapter an den Rändern fest und drehen Sie die Fertigspritze (im Uhrzeigersinn) mit

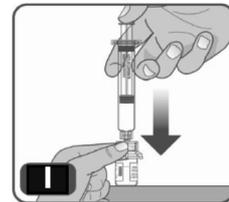
einigen Drehungen darauf fest. **Achten Sie darauf, die Fertigspritze nicht zu fest aufzudrehen, damit diese später wieder entfernt werden kann (Abb. G).**



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



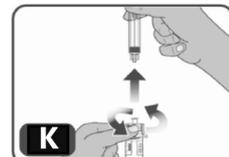
10. Drücken Sie die Kolbenstange sehr langsam bis zum Anschlag in die Spritze hinein, damit die gesamte Flüssigkeit aus der Spritze in die Durchstechflasche transferiert wird. **Nicht zu schnell herunterdrücken, da es sonst zu übermäßiger Schaumbildung und Luft in der Durchstechflasche kommen kann (Abb.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



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



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



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

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

**Hinweise für die Verabreichung**

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

**Hinweise für die Entsorgung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 15.07.2022

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2022

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

**VERKAUFSGRENZUNG IN DEUTSCHLAND**

Verschreibungspflichtig

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt