

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține în mod nominal 1 mg eptacog beta (activat) (45 KUI/flacon) corespunzător unei concentrații de aproximativ 1 mg/ml (45 KUI/ml) atunci când este reconstituit cu 1,1 ml apă pentru preparate injectabile.

CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține în mod nominal 2 mg eptacog beta (activat) (90 KUI/flacon) corespunzătoare unei concentrații de aproximativ 1 mg/ml (45 KUI/ml) atunci când este reconstituit cu 2,2 ml de apă pentru preparate injectabile.

CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține în mod nominal 5 mg eptacog beta (activat) (225 KUI/flacon) corespunzătoare unei concentrații de aproximativ 1 mg/ml (45 KUI/ml) atunci când este reconstituit cu 5,2 ml de apă pentru preparate injectabile.

Potența (UI) este determinată folosind un test de coagulare. 1 KUI este egal cu 1000 UI (unități internaționale).

Eptacog beta (activat) este un factor de coagulare recombinant VIIa (rFVIIa) cu o masă moleculară de aproximativ 50000 daltoni produs din laptele de iepure prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.
Solvent: soluție limpede și incoloră.

Soluția are un pH de aproximativ 6. Osmolalitatea este de aproximativ 290 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CEVENFACTA este indicat la adulți și adolescenți (cu vârsta de minimum 12 ani) pentru tratamentul episoadelor de sângerare și pentru prevenirea sângerării la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale sau unor proceduri invazive, la următoarele grupuri de pacienți:

- la pacienți cu hemofilie congenitală cu inhibitori cu răspuns ridicat la factorii de coagulare VIII sau IX (adică ≥ 5 unități Bethesda (BU));
- la pacienți cu hemofilie congenitală cu inhibitori cu titru scăzut ($BU < 5$), dar care se preconizează că vor avea un răspuns anamnestic ridicat la administrarea de factor VIII sau factor IX sau vor fi refractari la dozele crescute de FVIII sau FIX.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și/sau al tulburărilor de sângerare.

Doze

Doza și durata tratamentului depind de localizarea și severitatea sângerării sau de tipul de intervenție chirurgicală/procedură, de necesitatea de hemostază de urgență, de frecvența administrării și de răspunsul cunoscut al pacientului la agenții de bypass care conțin FVIIa în timpul evenimentelor hemoragice anterioare.

Rezultatele evaluării(lor) de laborator a(le) coagulării (timpul de protrombină (PT)/raportul normalizat internațional (INR), timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT), activitatea de coagulare FVII (timpul de coagulare) (FVII:C)) nu se corelează neapărat cu sau nu anticipează eficacitatea hemostatică a acestui medicament.

Doza, frecvența și durata tratamentului cu CEVENFACTA trebuie să se bazeze pe răspunsul clinic al pacientului și pe evaluarea hemostazei.

Dozele maxime tolerate nu au fost determinate pentru acest medicament și nu au fost studiate doze zilnice cumulate mai mari de 1.025 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Tratamentul episoadelor de sângerare

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat imediat ce apare un eveniment hemoragic.

Doza inițială recomandată trebuie ajustată pe baza criteriilor prezentate în Tabelul 1.

Pentru episoadele de sângerare ușoară până la moderată, durata tratamentului la domiciliu nu trebuie să depășească 24 de ore. Numai după consultarea cu centrul de tratament pentru hemofilie se poate lua în considerare continuarea tratamentului la domiciliu.

Dacă la domiciliu apar semne sau simptome de sângerare severă, pacienții trebuie să solicite imediat îngrijiri medicale. Între timp, pentru a evita orice întârziere a tratamentului, se poate administra o doză inițială acasă.

În toate situațiile, dacă nu se obține un răspuns hemostatic adecvat (de exemplu, în decurs de 24 de ore de la prima administrare de CEVENFACTA pentru episoade de sângerare ușoară și moderată), trebuie luate în considerare terapii alternative.

Tabel 1: Dozare pentru tratamentul episoadelor de sângerare

Tipul de sângerare	Regimul de dozare recomandat	Durata terapiei
Ușoară și moderată Articulații, mușchi superficiali, țesuturi moi și membrane mucoase.	75 μg/kg repetată la fiecare 3 ore până la obținerea hemostazei. sau Doza inițială de 225 μg/kg. Dacă hemostaza nu este obținută în 9 ore, se pot administra doze suplimentare de 75 μg/kg la fiecare 3 ore, după cum este necesar, pentru a obține hemostaza. La alegerea dozei inițiale a acestui medicament trebuie luați în considerare următorii factori: <ul style="list-style-type: none"> • Severitatea și locul sângerării și necesitatea hemostazei de urgență • Frecvența administrării • Răspunsul cunoscut al pacientului la agenții de bypass care conțin FVIIa în timpul evenimentelor hemoragice anterioare 	Continuați terapia pentru a sprijini vindecarea și a preveni hemoragia recurentă după hemostază pentru a menține dopul hemostatic. Locul și severitatea sângerării trebuie să determine durata terapiei.
Severă Hemoragii care pun în pericol viața sau membrele, mușchiul iliopsoas și mușchiul profund prin leziuni neurovasculare, retroperitoneu, intracraniane sau gastrointestinale.	225 μg/kg inițial, urmată dacă este necesar 6 ore mai târziu de 75 μg/kg la fiecare 2 ore până la obținerea hemostazei. Dozarea ulterioară: După obținerea hemostazei, decizia de dozare trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică și pe tipul de sângerare, ținând cont de avertismentele și precauțiile relevante (vezi pct. 4.4).	Continuați terapia pentru a sprijini vindecarea și a preveni hemoragia recurentă. Locul și severitatea sângerării și utilizarea altor terapii procoagulante trebuie să determine durata terapiei.

În studiul clinic PerSept 1 a existat o experiență limitată privind sângerările severe.

Prevenirea sângerării în timpul intervențiilor chirurgicale sau procedurilor invazive

Dozarea CEVENFACTA pentru prevenirea sângerării în timpul intervențiilor chirurgicale sau procedurilor invazive (management perioperator) este prezentată în Tabelul 2.

Tabel 2: Dozare pentru managementul perioperator al sângerării

Tipul de procedură chirurgicală	Regimul de dozare recomandat	Durata terapiei
Minoră Inclusiv extracții dentare necomplicate, inserția cateterului central periferic,	Doza inițială: 75 μg/kg imediat înaintea intervenției chirurgicale sau a începerii procedurii invazive; apoi Doze ulterioare: 75 μg/kg repetată la fiecare 2 ore în primele 48 de ore după doza inițială.	Majoritatea procedurilor minore trebuie tratate timp de 48 de ore pentru a obține hemostaza. La discreția clinicianului, acest medicament poate fi administrat mai puțin

plasarea Port-a-Cath etc.		frecvent decât la fiecare 2 ore și/sau pentru mai puțin de 48 de ore.
Majoră	<p>Doze preoperatorii și operatorii: 200 µg/kg imediat înainte de intervenția chirurgicală, urmată de 75 µg/kg la fiecare 2 ore pe durata intervenției chirurgicale</p> <p>Se pot administra următoarele doze postoperatorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primele 48 de ore: 75 µg/kg la fiecare 2 ore • Zilele 3-4: 75 µg/kg la fiecare 2 până la 4 ore • Zilele 5-6: 75 µg/kg la fiecare 2 până la 6 ore • Zilele 7-10: 75 µg/kg la fiecare 2 până la 8 ore • Din ziua 11: 75 µg/kg la fiecare 2 până la 12 ore <p>Doza și intervalele de dozare pot fi ajustate de către furnizorul de asistență medicală pe baza evaluării clinice și a răspunsului cunoscut al pacientului la agenții de bypass care conțin FVIIa.</p> <p>În urma intervenției chirurgicale, se recomandă de asemenea CEVENFACTA (75 µg/kg) înainte de drenaj sau îndepărtarea suturii sau kinetoterapie.</p>	Acest medicament trebuie administrat timp de cel puțin 5 zile postoperatorii (120 de ore) și atât timp cât este necesar pentru a obține hemostaza și a sprijini vindecarea plăgii.

Monitorizarea atentă este importantă pentru depistarea precoce a potențialelor evenimente hemoragice postoperatorii care pot necesita ajustarea intervalelor de dozare.

Populație specială

Regimul de dozare la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost încă stabilit (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Eficacitatea CEVENFACTA la copii cu vârsta <12 ani nu a fost stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

În conformitate cu recomandările Agenției Europene pentru Medicamente, nu există o utilizare relevantă a CEVENFACTA pentru tratamentul hemofiliei congenitale la copii de la naștere până la mai puțin de 6 luni.

Mod de administrare

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Administrați soluția prin injecție intravenoasă în bolus timp de 2 minute sau mai puțin.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Hipersensibilitate la iepuri sau proteine de iepure.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Tromboză

Există informații limitate despre siguranța acestui medicament la pacienții cu antecedente de boală tromboembolică arterială sau venoasă, deoarece astfel de pacienți au fost excluși din studiile clinice CEVENFACTA. Astfel de reacții au fost raportate în studiile clinice și în supravegherea după punerea pe piață cu eptacog alfa și aPCC/PCC (complex de protrombină activat sau neactivat).

Următorii pacienți pot prezenta un risc crescut de evenimente tromboembolice la utilizarea acestui medicament:

- Antecedente de hemofilie congenitală sau dobândită care au primit tratament concomitent cu aPCC/PCC sau cu alți agenți hemostatici (vezi pct. 4.5);
- Antecedente de ateroscleroză, boală coronariană, boală cerebrovasculară, leziuni de zdrobire, septicemie sau tromboembolism.

Pacienții care primesc acest medicament trebuie monitorizați pentru dezvoltarea semnelor și simptomelor de activare a sistemului de coagulare sau tromboză. Când există confirmarea de laborator a coagulării intravasculare sau a prezenței trombozei clinice, doza acestui medicament trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt, în funcție de starea pacientului.

Reacții de hipersensibilitate

La acest medicament pot apărea reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie. Simptomele pot include urticarie, mâncărime, erupții cutanate, dificultăți de respirație, umflare în jurul gurii și gâtului, senzație de constricție a pieptului, respirație șuierătoare, amețeli sau leșin și tensiune arterială scăzută. În cazul reacțiilor de hipersensibilitate, pacienții trebuie să întrerupă tratamentul și să solicite imediat asistență medicală.

Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută pe bază de IgE la cazeină pot prezenta un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate. Dacă apar semne sau simptome de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt. Tratamentul ulterior cu acest medicament trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor.

Anticorpi neutralizanți

La utilizarea acestui medicament pot apărea anticorpi neutralizanți. Dacă tratamentul cu acest medicament nu are ca rezultat o hemostază adecvată, atunci dezvoltarea anticorpilor neutralizanți trebuie suspectată ca posibilă cauză și, după cum este indicat clinic, trebuie efectuată testarea. Anticorpi neutralizanți la alte produse care conțin factorul VIIa au fost observați la pacienții cu deficit congenital de factor VII, o indicație neaprobată pentru eptacog beta (activat).

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la pacienții vârstnici nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Siguranța și eficacitatea acestui medicament la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per injecție, adică este în esență „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu acest medicament.

Experiența clinică cu utilizarea farmacologică a altor medicamente care conțin FVIIa indică un risc crescut de evenimente trombotice atunci când sunt utilizate concomitent cu concentrate de complex de protrombină activat (vezi pct. 4.4).

Pe baza unui studiu non-clinic cu eptacog alfa, nu se recomandă de asemenea nici combinarea rFVIIa și rFXIII. Nu există date clinice disponibile despre interacțiunea dintre rFVIIa și rFXIII.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele despre utilizarea eptacog beta (activat) la femeile gravide sunt inexistente.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eptacog beta (activat) este excretat în laptele uman. Nu au fost efectuate studii pentru a evalua impactul eptacog beta (activat) asupra producției de lapte sau prezența acestuia în laptele matern. Trebuie luată o decizie dacă se întrerupe alăptarea sau se întrerupe/se abține de la terapia cu CEVENFACTA, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul terapiei pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale nu indică efect dăunător direct sau indirect asupra fertilității masculine. Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitatea la om. Astfel, efectul eptacog beta (activat) asupra fertilității masculine și feminine este necunoscut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Substanța activă eptacog beta (activată) poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea substanței active eptacog beta pot apărea amețeli (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Un total de 103 pacienți au primit cel puțin o doză de eptacog beta (activat). Siguranță globală a populației utilizate pentru analiza integrată (vezi Tabelul 3) a cuprins 75 de pacienți unici, în patru studii clinice, expuși la 3418 injecții într-un total de 1 117 episoade de tratament. Reacțiile adverse cel

mai frecvent raportate au fost disconfort la locul perfuziei (1,3 %), hematom la locul perfuziei (1,3 %), hematom post-procedural (1,3 %), reacție legată de perfuzie (1,3 %), creșterea temperaturii corpului (1,3 %), amețeli (1,3 %) și cefalee (1,3 %). Alți douăzeci și opt (28) de pacienți au primit o singură doză intravenoasă în bolus de eptacog beta (activat) într-un al cincilea studiu clinic (Studiul LFB-FVIA-009-19): un rezumat al datelor de siguranță din studiul LFB-FVIA-009-19 este prezentat în continuare.

Copii și adolescenți

Din cei 75 de pacienți incluși în analiza integrată a siguranței, 34 au fost adolescenți și copii: 13 (17%) aveau vârsta <6 ani, 15 (20 %) aveau între 6 și mai puțin de 12 ani și 6 (8 %) aveau < 18 ani.

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt de așteptat să fie aceleași ca și la adulți.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În această secțiune, au fost utilizate următoarele categorii de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3 enumeră reacțiile adverse.

Tabelul 3: Reacții adverse din studiile clinice cumulate

Clasificarea pe organe și sisteme	Reacții adverse (Termen preferat)	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	Frecvente
	Cefalee	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Disconfort la locul injecției	Frecvente
	Hematom la locul injecției	Frecvente
Investigații diagnostice	Creșterea temperaturii corpului	Frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Hematom post-procedural	Frecvente
	Reacție legată de injecție	Frecvente

În studiul LFB-FVIA-009-19, doar un episod ușor de cefalee (în grupul de 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$) a fost evaluat ca fiind legat de eptacog beta (activat) și a fost rezolvat până la sfârșitul studiului. Nu au existat SAE [evenimente adverse grave].

În general, datele de siguranță din Studiul 009-19 nu au modificat profilul de siguranță al CEVENFACTA descris mai sus.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Imunogenitate

În datele de siguranță cumulate pentru cele trei studii clinice pivot PerSept, 5 din 60 de pacienți au avut un test de screening pozitiv pentru anticorpii anti-CEVENFACTA la momentul inițial (înainte de expunerea la acest medicament) și la vizitele de urmărire. Doi pacienți au avut anticorpi anti-CEVENFACTA tranzitori cu un test suplimentar de confirmare pentru anticorpi anti-CEVENFACTA; aceștia au fost confirmați ca anticorpi non-neutralizatori.

Niciun pacient nu a dezvoltat anticorpi anti-proteina din lapte de iepure în timpul tratamentului cu acest medicament. Totuși, ca și în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există potențialul de imunogenitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență de supradozaj în studiile clinice. Totuși, schema de dozare nu trebuie crescută în mod intenționat peste dozele recomandate din cauza absenței informațiilor cu privire la riscul suplimentar care poate fi atras.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Factori de coagulare a sângelui, codul ATC: B02BD08

Mecanism de acțiune

În condiții normale, FVIIa este factorul care inițiază coagularea în urma interacțiunii sale cu factorul tisular (TF) de la suprafața celulei. Odată ce complexul este format, acesta activează în principal factorul X la factorul Xa și, de asemenea, factorul IX la factorul IXa. Activarea factorului X la factorul Xa inițiază calea comună a cascadei de coagulare în care protrombina este activată în trombină și apoi transformă fibrinogenul în fibrină pentru a forma un dop hemostatic, obținând astfel formarea cheagurilor la locul hemoragiei (hemostază). Această reacție este amplificată de câteva ori în prezența factorului VIII și a factorului IX. La pacienții cu hemofilia A sau B, moleculele de factor VIII și factor IX sunt absente sau nefuncționale, împiedicând amplificarea coagulării. Acest lucru duce la sângerări debilitante care uneori pot pune viața în pericol.

La acești pacienți, FVIIa activează coagularea prin mecanismul natural „dependent de TF”. Cu toate acestea, dozele terapeutice necesare pentru a atinge hemostaza prin utilizarea FVIIa sunt mult mai ridicate decât concentrația circulantă normală de FVII(a). Prezența acestor doze supra-naturale de FVIIa induce două căi suplimentare de coagulare.

O a doua cale de coagulare „independentă de TF” duce în mod similar cu modul de acțiune „dependent de TF” la generarea de FXa la suprafața trombocitelor activate, fără a fi nevoie de TF pentru a ancora FVIIa la suprafața celulei și a-i modifica structura. În plus, utilizarea dozelor mari de FVIIa atenuează, de asemenea, inhibarea naturală și constantă a FVIIa de către zimogenul FVII.

Într-o a treia cale, FVIIa concurează cu proteina C activată (aPC) prin legarea de receptorul endotelial al proteinei C (EPCR). FVIIa modulează astfel în jos anticoagularea prin limitarea clivajului factorului Va, co-factorul FXa, de către aPC.

Combinarea acestor trei căi permite FVIIa să ocolească necesitatea de FVIIIa sau FIXa, restabilind hemostaza în absența lor sau chiar în prezența inhibitorilor.

Efecte farmacodinamice

Evaluările de laborator ale coagulării nu se corelează în mod necesar sau nu anticipează eficacitatea hemostatică a acestui medicament.

În studiul clinic de fază 1b, acest medicament a demonstrat un efect farmacodinamic dependent de doză și concentrație asupra sistemului de coagulare, inclusiv scurtarea aPTT și a PT și creșterea

testului de generare a trombinei cu trombocite (TGT) și a fermității maxime a cheagurilor (Tromboelastometrie pe bază de fibrină).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea acestui medicament a fost evaluată în trei studii clinice de fază 3 pe un total de 60 de pacienți de sex masculin cu hemofilie A sau B congenitală cu inhibitori. Siguranța acestui medicament a fost evaluată în aceste trei studii clinice și, de asemenea, în studiul de Faza 1b (15 pacienți) și într-un studiu clinic suplimentar cu evaluarea PK ca obiectiv principal (28 pacienți), la un total de 103 pacienți unici de sex masculin cu hemofilie congenitală A sau B cu inhibitori.

Eficacitatea în tratamentul sângerărilor la adulți și adolescenți:

PerSept 1 a fost un Studiu de fază 3, cu centre multiple, în regim deschis, randomizat, încrucișat cu două regimuri de doză inițială. Obiectivele generale ale acestui studiu au fost evaluarea siguranței și eficacității a două regimuri de doză de medicament pentru întregul tip de severitate al episoadelor de sângerare (ușoare, moderate și severe) și evaluarea farmacocineticii acestuia. Conform protocolului de studiu, urmau să fie incluși pacienți cu vârsta ≥ 12 ani (până la 75 de ani inclusiv) cu hemofilie congenitală A sau B cu inhibitori ai FVIII sau FIX (pragul BU al testului pozitiv pentru inhibitori stabilit la 5).

Pacienții care au îndeplinit toate criteriile de intrare au fost randomizați pentru a începe studiul cu un regim de tratament de 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ sau de 225 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al acestui medicament.

Douăzeci și șapte de pacienți adulți și adolescenți (cu vârsta ≥ 12 ani până la mai puțin de 65 de ani) au fost incluși și evaluați pentru tratamentul a 468 de episoade de sângerare, cu o medie de 12 episoade de sângerare per pacient.

Rezultatele unei analize a proporției de episoade de sângerare tratate cu succes cu un răspuns „bun” sau „excelent” (folosind o scară de evaluare în patru puncte), indiferent de severitate, la 12 ore după administrarea inițială a acestui medicament (obiectiv principal de eficacitate), cu răspunsurile lipsă tratate ca eșecuri sunt furnizate în Tabelul 4.

Tabel 4: Proportia de episoade de sangerare cu un raspuns „Bun” sau „Excelent”, indiferent de severitate, la 12 ore dupa administrarea initiala a CEVENFACTA (populatie tratata) – Raspunsuri lipsa tratate ca esecuri - Studiul PerSept 1

	Regimul de doză inițială la momentul episodului de sângerare		General (N=27)
	75 µg/kg (N=25)	225 µg/kg (N=25)	
Numărul de episoade de sângerare	252	216	468
Numărul de succese	204 (81,0 %)	195 (90,3 %)	399 (85,3 %)
Numărul de eşecuri	48 (19,0 %)	21 (9,7 %)	69 (14,7 %)
Proportia de succes [95 % Î]	0,810 [0,709, 0,910]	0,903 [0,829, 0,977]	0,853 [0,770, 0,935]
p-valoare ¹	<0,001	<0,001	<0,001

Abreviere: Î = interval de încredere

Note: Tabel stratificat după regimul de doză reală la momentul episodului de sângerare. Pacienții care au finalizat Faza A fără probleme de siguranță au început tratamentul de Faza B cu același regim de tratament CEVENFACTA la care au fost randomizați în Faza A (la 75 µg/kg sau la 225 µg/kg). Ulterior, pacientul a fost trecut la regimul de tratament alternativ la fiecare 12 săptămâni până la sfârșitul studiului.

¹ p-valoare din testul de aproximare normală unilaterală a $H_0: p \leq 0,55$, unde p este proporția reală a episoadelor de sângerare tratate cu succes la 12 ore, cu ajustare pentru corelația dintre episoadele de sângerare pentru un anumit pacient. Testul a fost efectuat la nivelul 0,0125 (ajustat de la 0,025 la 0,0125 pentru a ține cont de multiplicitatea testării).

PerSept : *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program pentru evaluarea eficacității factorului Șapte recombinant prin studii clinice prospective)

În plus, la 24 de ore, majoritatea episoadelor de sângerare au fost raportate cu o evaluare „bună” sau „excelentă”; răspunsul a fost de 96,7 % [93,3 %, 100 %] și 99,5 % [98,6 %, 100 %] la regimurile de 75 µg/kg și, respectiv, 225 µg/kg. Timpul mediu pentru a obține o evaluare „bună” sau „excelentă” de la pacient pentru un episod de sângerare a fost de 5,98 ore pentru regimul de dozare de 75 µg/kg și de 3 ore pentru regimul de dozare de 225 µg/kg.

În ceea ce privește consumul de medicament, a fost necesară o medie de 1 și 2 injecții pentru a trata un episod de sângerare cu regimul de 225 și, respectiv, 75 µg/kg.

PerSept 2 a fost un Studiu de fază 3, global, cu centre multiple, în regim deschis, randomizat, încrucișat cu două regimuri de doză inițială. Obiectivele generale ale acestui studiu au fost evaluarea siguranței și eficacității a două regimuri de doză de medicament pentru întregul tip de severitate al episoadelor de sângerare (ușoare, moderate și severe) și evaluarea farmacocineticii acestuia. Studiul a inclus pacienți cu vârsta <12 ani cu hemofilie congenitală A sau B cu inhibitori ai FVIII sau FIX (pragul BU al testului pozitiv pentru inhibitori stabilit la 5).

Pacienții care au îndeplinit toate criteriile de intrare au fost randomizați pentru a începe studiul cu 75 µg/kg sau cu 225 µg/kg din acest medicament.

Douăzeci și cinci de copii (cu vârsta cuprinsă între 11,3 luni până la <12 ani) au fost incluși și evaluați pentru tratamentul a 549 de episoade de sângerare, cu o medie de 17 episoade de sângerare per pacient.

Rezultatele unei analize a proporției de episoade de sângerare tratate cu succes cu un răspuns „bun” sau „excelent” (folosind o scară de evaluare în patru puncte), indiferent de severitate, la 12 ore după administrarea inițială a acestui medicament (obiectiv principal de eficacitate), cu răspunsurile lipsă tratate ca eşecuri, sunt furnizate în Tabelul 5.

Tabel 5: Proportia de episoade de sangerare cu un raspuns „Bun” sau „Excelent”, indiferent de severitate, la 12 ore dupa administrarea initiala a CEVENFACTA (populatie tratata) – Studiul PerSept 2

	Regimul de doză inițială la momentul episodului de sângerare		General (N=25)
	75 µg/kg (N=23)	225 µg/kg (N=24)	
Numărul de episoade de sângerare	239	310	549
Numărul de succese	158 (66,1 %)	190 (61,3 %)	348 (63,4 %)
Numărul de eșecuri	81 (33,9 %)	120 (38,7 %)	201 (36,6 %)
Proportia de succes [95 % Î]	0,661 [0,530, 0,792]	0,613 [0,487, 0,739]	0,634 [0,517, 0,751]
p-valoare ¹	0,048	0,164	0,080

Abreviere: Î= interval de încredere

Note: Tabel stratificat după regimul de doză reală la momentul episodului de sângerare. Pacienții care au finalizat Faza A fără probleme de siguranță au început tratamentul de Faza B cu același regim de tratament la care au fost randomizați în Faza A (la 75 µg/kg sau la 225 µg/kg). Ulterior, pacientul a fost trecut la regimul de tratament alternativ la fiecare 12 săptămâni până la sfârșitul studiului.

¹ p-valoare din testul de aproximare normală unilaterală a $H_0: p \leq 0,55$, unde p este proporția reală a episoadelor de sângerare ușoară/moderată/severă tratate cu succes la 12 ore, cu ajustare pentru corelația dintre episoadele de sângerare pentru un anumit pacient. Testul a fost efectuat la nivelul 0,0125 (ajustat de la 0,025 la 0,0125 pentru a ține cont de multiplicitatea testării).

PerSept : *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Program pentru evaluarea eficacității factorului Șapte recombinant prin studii clinice prospective)

Rezultatele de eficacitate sunt considerate neconcludente pentru PerSept 2: obiectivul principal de eficacitate nu a fost îndeplinit (adică, criteriul obiectiv de performanță (OPC) nu a fost depășit). Vezi pct. 4.2.

Eficacitatea în prevenirea sângerărilor în intervenții chirurgicale și proceduri invazive:

PerSept 3 a fost un studiu de fază 3, cu centre multiple, în regim deschis, cu un singur braț, care a evaluat siguranța și eficacitatea acestui medicament la pacienții cu vârsta între ≥ 6 luni și ≤ 75 de ani, care aveau hemofilia A sau B cu inhibitori ai FVIII sau FIX (pragul BU al testului pozitiv pentru inhibitori stabilit la 5) și care au fost programați pentru o intervenție chirurgicală electivă sau altă procedură invazivă. Doisprezece pacienți au fost înrolați în studiu (6 în grupul de chirurgie minoră și 6 în grupul de chirurgie majoră).

Pentru o procedură chirurgicală/invazivă majoră, tratamentul a fost administrat la o doză inițială în bolus de 200 µg/kg într-o injecție intravenoasă de ≤ 2 minute imediat înainte de incizia chirurgicală sau de începerea procedurii invazive. Pentru o procedură chirurgicală/invazivă electivă minoră, acest medicament a fost administrat într-o doză inițială în bolus de 75 µg/kg într-o injecție intravenoasă de ≤ 2 minute, imediat înainte de incizia chirurgicală sau de începerea unei proceduri invazive. Atât pentru procedurile minore, cât și pentru cele majore, administrarea a fost repetată nu mai frecvent decât la fiecare 2 ore la o doză de 75 µg/kg în timpul și după procedura chirurgicală/invazivă. Durata medie de expunere a fost de 18 zile (proceduri majore) și 2,2 zile (proceduri minore).

Obiectivul principal de eficacitate a fost procentul de proceduri chirurgicale sau alte proceduri invazive cu un răspuns „bun” sau „excelent” la tratament la 48 (± 4) ore după ultima administrare a acestui medicament, după cum a fost evaluat de investigator. Această evaluare s-a bazat pe totalitatea evaluărilor efectuate pacientului la fiecare moment, luând în considerare, de asemenea, evaluarea hemostatică intraoperatorie a chirurgului, numărul de (intervenții pentru) episoade de sângerare, scurgeri, transfuzii de sânge și cantitatea de medicament utilizată. Analiza primară s-a bazat pe evaluările care nu lipsesc.

Șase adulți (până la 56 de ani) și 6 copii și adolescenți (1 adolescent (14 ani) și 5 copii (între 2 și 9 ani)) au primit acest medicament pentru un total de 12 proceduri invazive, dintre care 6 majore și 6 minore. Patru pacienți care au participat anterior la PerSept 1 (2 pacienți) și PerSept 2 (2 pacienți) au fost incluși în PerSept 3.

Din cele 12 proceduri chirurgicale efectuate, 9 (81,8 %) proceduri au fost raportate de investigator ca fiind tratate cu succes (răspuns „bun” sau „excelent”) la 48 de ore de la ultima administrare a acestui medicament, 2 (18,2 %) au fost eșecuri la tratament (răspuns „slab”), iar 1 evaluare lipsea din cauza întreruperii studiului (retragerea consimțământului) înainte de evaluarea la 48 de ore.

Cele 2 eșecuri la tratament (răspuns „slab”) au fost în grupul de intervenții chirurgicale majore. Răspunsul unuia dintre ei a fost considerat „slab” din cauza întreruperii studiului ca urmare a unui TEAE [eveniment advers determinat de tratament] care a dus la deces (hematom post-procedural la 2 zile de la ultima doză din acest medicament cu tratament de salvare antihemoragică la 52 de ore după ultima doză din acest medicament): acesta a fost un pacient care a prezentat hematom post-procedural la 1 zi după administrarea medicamentului, apoi la 3 zile după administrarea medicamentului hemoragie gastrointestinală gravă și anemie cu pierdere de sânge gravă, ducând la deces în aceeași zi. Hemoragia gastrointestinală și anemia cu pierdere de sânge au fost raportate inițial de către investigator ca fiind puțin probabil să fie corelate și au fost actualizate ulterior ca fiind probabil corelate cu medicamentul. În cele din urmă, în urma reevaluării Comitetului independent de monitorizare a datelor (DMC) și a sponsorului, evaluarea cauzalității a fost considerată „necorelată”. Celălalt eșec la tratament a necesitat tratament de salvare în ziua a 7-a postoperatorie, după care s-a stabilit că a fost un eșec la tratament.

Efectul hemostatic intraoperator a fost evaluat drept „excelent” sau „bun” pentru toate cele 12 intervenții chirurgicale minore și majore. Pierderea de sânge intraoperatorie medie reală estimată a fost mai mică în comparație cu pierderea de sânge medie maxim estimată (pentru un pacient fără o tulburare de sângerare care suferă aceeași procedură) atât pentru intervențiile chirurgicale minore (2,3 ml intraoperatorie reală și 4,2 ml pentru maximum estimat), cât și pentru intervențiile chirurgicale majore (270,0 ml și, respectiv, 350,0 ml).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Evaluarea farmacocinetică a fost efectuată în studiul clinic LFB-FVIIA-009-19 la 28 de pacienți cu hemofilia A, cu sau fără inhibitori ai FVIII (vârsta medie 37,2 (medie de 15,1 (interval 19-70 ani)), cărora li s-a administrat o singură doză de eptacog beta (activat) (de 75 μg/kg sau de 225 μg/kg).

Acest medicament a prezentat un profil farmacocinetic comparabil cu alte medicamente rhFVIIa, cu o creștere a concentrațiilor plasmatice la scurt timp după injectare, urmată de o scădere biexponențială de la concentrația maximă până la revenirea la valoarea inițială la aproximativ 8-12 ore după administrare.

Datele au fost analizate folosind analiza necompartimentală (NCA). Rezultatele analizei farmacocinetice după administrarea intravenoasă în bolus unic a 75 μg/kg sau a 225 μg/kg din acest medicament la 28 de pacienți adulți sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Parametrii farmacocinetici ai CEVENFACTA (Media geometrică [CV %]) la adulți

Parametru (Medie geometrică (CV %))	C _{max} (ng/ml)	Eliminarea (l/h)	V _d (l)	AUC _{0-inf} (ng*h/ml)	t _{1/2} (h)
75 μg/kg (n=14)	938 (37)	5,1 (37)	8,2 (37)	1 008 (47)	2,3 (16)
225 μg/kg (n=14)	3.211 (23)	4,5 (20)	7 (22)	3 571 (26)	2,0 (8)

C_{max}= concentrația plasmatică maximă; ASC_{0-inf}= Aria sub curba de la momentul 0 la infinit; t_{1/2}= timpul de înjumătățire terminal; V_d= Volumul de distribuție

Analiza non-compartimentală a arătat proporționalitatea aproximativă a dozei între 75 μg/kg și 225 μg/kg de eptacog beta (activat), cu media geometrică ASC_{0-inf} și C_{max} crescând de 3,5 și, respectiv, de 3,4 ori, pentru creșterea dozei de 3,0 ori.

Trebuie notat faptul că s-a observat o expunere mai ridicată (ASC și C_{max}) pentru greutatea corporală crescute (relevant în mod special pentru subiecții obezi) pentru ambele doze disponibile (75 μg/kg și 225 μg/kg). Se recunoaște faptul că datele din acest subgrup sunt limitate în prezent, dar posibilele recomandări de doză vor fi actualizate odată ce vor fi disponibile suficiente date.

Există date farmacocinetice limitate la vârstnici: 3 pacienți vârstnici, din studiul PK LFB-FVIIA-009-19, au fost incluși în studiile clinice, 1 în vârstă de 70 de ani în brațul cu doză unică intravenoasă de 75 μg/kg și 2 (cel mai în vârstă de 67 de ani) în brațul cu doză unică intravenoasă de 225 μg/kg.

Nu sunt disponibile date farmacocinetice nici la pacienții cu insuficiență renală, nici la pacienții cu insuficiență hepatică.

Nu au fost efectuate studii clinice cu acest medicament pentru a evalua echilibrul masei. Totuși, se așteaptă ca metabolismul să aibă loc în ficat prin proteoliză, iar excreția are loc în urină și fecale (aminoacizi), pe baza literaturii disponibile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toate constatările din programul de siguranță preclinic au fost legate de efectul farmacologic al rFVIIa.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Clorhidrat de arginină
Izoleucină
Citrat trisodic dihidrat
Glicină
Clorhidrat de lizină
Polisorbat 80
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire, produsul trebuie păstrat în flacon și administrat în decurs de 4 ore. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată la 4 ore după reconstituire.

Pentru mai multe informații despre instrucțiunile de reconstituire, consultați pct. 6.6.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru administrare

Fiecare ambalaj conține:

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

- 1 flacon de sticlă cu pulbere (1 mg) pentru soluție injectabilă,
- 1 adaptor pentru flacon steril pentru reconstituire echipat cu un filtru de 5 μm,
- 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile (1,1 ml),
- 1 tijă de piston și dispozitiv de blocare.

CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

- 1 flacon de sticlă cu pulbere (2 mg) pentru soluție injectabilă,
- 1 adaptor pentru flacon steril pentru reconstituire echipat cu un filtru de 5 μm,
- 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile (2,2 ml),
- 1 tijă de piston și dispozitiv de blocare.

CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

- 1 flacon de sticlă cu pulbere (5 mg) pentru soluție injectabilă,
- 1 adaptor pentru flacon steril pentru reconstituire echipat cu un filtru de 5 μm,
- 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile (5,2 ml),
- 1 tijă de piston și dispozitiv de blocare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

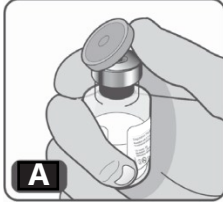
După reconstituire cu setul furnizat, soluția apare ca un lichid incolor limpede până la ușor turbure, lipsit de particule străine.

Medicamentul reconstituit trebuie inspectat vizual pentru a detecta particule înainte de administrare. Nu folosiți soluții turburi sau care prezintă depuneri.

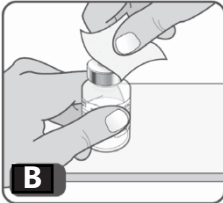
Instrucțiuni pentru reconstituire

În timpul procedurii de reconstituire trebuie întotdeauna utilizate tehnica aseptică și o suprafață de lucru plană.

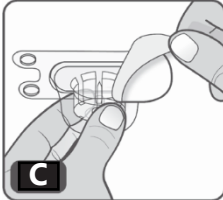
1. Flaconul cu pulbere CEVENFACTA și seringă preumplută cu solvent trebuie să fie la temperatura camerei (între 15°C și 25°C) la reconstituire.
2. Scoateți capacul de plastic de pe flacon (**Fig A**). Dacă capacul este desfăcut sau lipsește, nu utilizați flaconul.



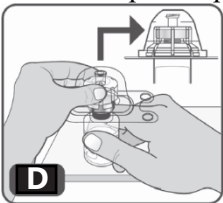
3. Ștergeți dopul de cauciuc de pe flacon cu un tampon cu alcool. Lăsați alcoolul să se usuce. După curățarea cu tamponul, **nu atingeți dopul de cauciuc cu degetele și nu permiteți atingerea acestuia de niciun alt obiect până când nu atașați adaptorul flaconului, deoarece astfel se pot transfera microbi (Fig. B).**



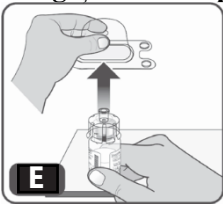
4. Deschideți ambalajul adaptorului flaconului dezlipind capacul de protecție din hârtie, fără a atinge interiorul. Nu scoateți adaptorul flaconului din ambalaj. Vârful adaptorului trebuie să se alinieze cu mijlocul dopului de cauciuc gri (**Fig C**).



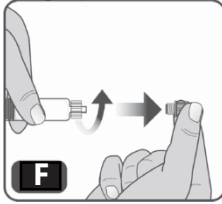
5. Întoarceți ambalajul. Apăsați ferm în jos pentru a introduce complet vârful adaptorului flaconului prin dopul de cauciuc al flaconului (**Fig D**).



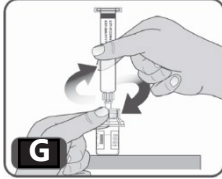
6. Strângeți ușor capacul de plastic și ridicați-l pentru a-l scoate de pe adaptorul flaconului. **Nu atingeți vârful expus al adaptorului flaconului (Fig E).**



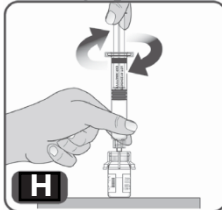
7. Scoateți capacul seringii de pe siringa preumplută ținând corpul seringii cu o mână și folosind cealaltă mână pentru a deșuruba capacul seringii (roțiți spre stânga). **Nu atingeți vârful seringii. Nu utilizați siringa preumplută dacă capacul seringii este desfăcut sau lipsește (Fig F).**



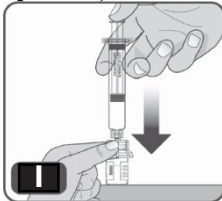
8. În timp ce țineți marginile adaptorului flaconului pe siringa preumplută înșurubați de câteva ori (roțiți spre dreapta) până când începe să se strângă. **Aveți grijă să nu strângeți prea mult deoarece va trebui să scoateți siringa mai târziu (Fig G).**



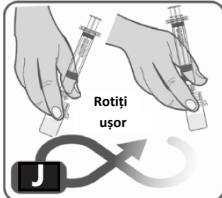
9. Țineți cu o mână tija pistonului de capătul lat superior și corpul seringii cu cealaltă mână. Introduceți tija pistonului în seringă și apoi înșurubați de câteva ori (roțiți spre dreapta), astfel încât tija pistonului să fie atașată la dopul de cauciuc gri al seringii (Fig H).



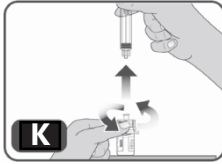
10. Apăsați foarte încet tija pistonului în jos spre partea de jos a seringii, pentru a transfera tot lichidul din seringă în flacon. **Nu apăsați prea repede deoarece poate provoca exces de spumă și aer în flacon (Fig I).**



11. Rotiți flaconul ușor sau rulați între palme până când toată pulberea este dizolvată. **Nu agitați flaconul deoarece se creează spumă și aer (Fig J).**



12. Fără a trage medicament înapoi în seringă, deșurubați siringa din adaptorul flaconului (răsuciți spre stânga) până când este complet detașată. Nu scoateți adaptorul flaconului de pe flacon (Fig K).



13. Trageți medicamentul lichid din flacon (flacoane), folosind o seringă furnizată de farmacia dumneavoastră de specialitate, care este suficient de mare pentru doza prescrisă.

Dacă doza dumneavoastră necesită mai mult de un flacon, repetați pașii de mai sus cu kituri suplimentare până când ajungeți la doza necesară.

Instrucțiuni de administrare

Medicamentul trebuie administrat în interval de 4 ore de la reconstituire.

Medicamentul poate fi administrat în 2 minute sau mai puțin sub formă de perfuzie intravenoasă.

Instrucțiuni pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

Tour W

102 Terrasse Boieldieu, 19^{ème} Étage

92800 Puteaux

Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1664/001

EU/1/22/1664/002

EU/1/22/1664/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL <AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ> <AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE >**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european pentru medicamente.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL EXTERIOR

Cutie (1 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
eptacog beta (activat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

eptacog beta (activat) 1 mg/flacon (45 KUI/flacon), 1 mg/ml după reconstituire

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: clorhidrat de arginină, izoleucină, citrat trisodic dihidrat, glicină, clorhidrat de lizină, polisorbit 80, acid clorhidric
Solvent: apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare ambalaj conține:

1 flacon de pulbere,
1 seringă cu solvent steril,
1 tijă de piston,
1 adaptor pentru flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură administrare.
A se administra în interval de 4 ore de la reconstituire.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1664/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CEVENFACTA 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon cu pulbere (1 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
eptacog beta (activat)
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 mg

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Seringă preumplută cu solvent (1,1 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru CEVENFACTA 1 mg
apă pentru preparate injectabile
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL EXTERIOR

Cutie (2 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
eptacog beta (activat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

eptacog beta (activat) 2 mg/flacon (90 KUI/flacon), 1 mg/ml după reconstituire

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: clorhidrat de arginină, izoleucină, citrat trisodic dihidrat, glicină, clorhidrat de lizină, polisorbit 80, acid clorhidric
Solvent: apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Fiecare ambalaj conține:
1 flacon de pulbere,
1 seringă cu solvent steril,
1 tijă de piston,
1 adaptor pentru flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură administrare.
A se administra în interval de 4 ore de la reconstituire.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.
A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1664/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CEVENFACTA 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon cu pulbere (2 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
eptacog beta (activat)
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 mg

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Seringă preumplută cu solvent (2,2 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru CEVENFACTA 1 mg
apă pentru preparate injectabile
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL EXTERIOR

Cutie (5 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
eptacog beta (activat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

eptacog beta (activat) 5 mg/flacon (225 KUI/flacon), 1 mg/ml după reconstituire

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Pulbere: clorhidrat de arginină, izoleucină, citrat trisodic dihidrat, glicină, clorhidrat de lizină, polisorbitat 80, acid clorhidric
Solvent: apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare ambalaj conține:

1 flacon de pulbere,
1 seringă cu solvent steril,
1 tijă de piston,
1 adaptor pentru flacon.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură administrare.
A se administra în interval de 4 ore de la reconstituire.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1664/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

CEVENFACTA 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon cu pulbere (5 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CEVENFACTA 5 mg (45 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
eptacog beta (activat)
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 mg

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Seringă preumplută cu solvent (5,5 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Solvent pentru CEVENFACTA5 mg
apă pentru preparate injectabile
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5,2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
eptacog beta (activat)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este CEVENFACTA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CEVENFACTA
3. Cum să utilizați CEVENFACTA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează CEVENFACTA
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. CEVENFACTA Instrucțiuni de utilizare.

1. Ce este CEVENFACTA și pentru ce se utilizează

CEVENFACTA conține substanța activă eptacog beta (activat), un factor de coagulare uman recombinant factorul VIIa (rhFVIIa).

CEVENFACTA este utilizat la adulți și adolescenți (cu vârsta de minim 12 ani) care s-au născut cu hemofilia A sau B și care au dezvoltat inhibitori (anticorpi). Este utilizat pentru:

- tratamentul episoadelor de sângerare,
- managementul sângerării în timpul intervențiilor chirurgicale.

Cum funcționează CEVENFACTA

Acest medicament funcționează prin formarea de cheaguri de sânge la locul sângerării, atunci când factorii proprii de coagulare ai organismului nu funcționează.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați CEVENFACTA

Nu utilizați CEVENFACTA

- dacă sunteți alergic la eptacog beta (activat) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6),
- dacă sunteți alergic la iepuri sau la proteine de iepuri.

Atenționări și precauții

Înainte de tratamentul cu CEVENFACTA, spuneți-i medicului dumneavoastră:

- Dacă aveți antecedente de ateroscleroză (când arterele dumneavoastră sunt îngustate de boală), boală arterială coronariană (boală de inimă datorată îngustării vaselor de sânge care alimentează inima), boală cerebrovasculară (boală a vaselor de sânge care alimentează creierul), o leziune de zdrobire, septicemie (infecție gravă a sângelui) sau cheaguri de sânge;
- Dacă aveți o afecțiune a inimii, insuficiență cardiacă, ritm al inimii anormal;
- Dacă ați avut anterior cheaguri pulmonare (la plămâni) sau o operație pe cord;
- Dacă aveți sau ați avut alte probleme medicale.

Pacienții cu alergii cunoscute la cazeină pot prezenta un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate. Dacă apar semne sau simptome de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie să solicitați imediat asistență medicală. Simptomele pot include urticarie (umflături cu mâncărime sub piele), mâncărime, erupții pe piele, dificultăți de respirație, umflare în jurul gurii și gâtului, senzație de constricție a pieptului, respirație șuierătoare, amețeli sau leșin și tensiune arterială scăzută.

Deși următoarele probleme nu au fost observate, ele pot apărea cu CEVENFACTA:

- Cheaguri de sânge în arterele inimii (care pot duce la atac de cord sau angină), în creier (care pot duce la atac vascular cerebral) sau în plămâni sau venele profunde. Simptomele pot include umflături și durere în brațe, picioare sau abdomen, durere în piept, dispnee, pierderea capacității senzoriale sau motrice și conștiință sau vorbire alterate.
- Hipersensibilitate sau reacții anafilactice. Simptomele pot include urticarie (umflături cu mâncărime sub piele), mâncărime, erupții pe piele, dificultăți de respirație, umflare în jurul gurii și gâtului, senzație de constricție a pieptului, respirație șuierătoare, amețeli sau leșin și tensiune arterială scăzută.
- Inhibitori (anticorpi) care pot cauza probleme de sângerare.

Dacă oricare din aceste probleme vi se aplică, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza CEVENFACTA.

Este important să țineți evidența seriei de fabricație a medicamentului dumneavoastră CEVENFACTA. Deci de fiecare dată când primiți o nouă cutie de CEVENFACTA, notați data și seria de fabricație (care se află pe ambalaj după Lot) și păstrați această informație într-un loc sigur.

Adolescenți

Atenționările și precauțiile enumerate se aplică atât adulților cât și adolescenților (cu vârsta de minim 12 ani).

CEVENFACTA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza CEVENFACTA dacă

- luați sau ați luat recent alt factor VII activat, sau concentrate de complex de protrombină activat sau neactivat,
 - luați sau ați luat recent factor XIII,
- deoarece combinația acestor medicamente cu CEVENFACTA poate crește riscul de evenimente tromboembolice (formarea de cheaguri de sânge în vene).

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza CEVENFACTA împreună cu aceste medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

După administrarea CEVENFACTA se poate produce amețeală. Trebuie să evitați conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor în timp ce aveți acest simptom.

CEVENFACTA conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per injecție, adică este în esență „fără sodiu”.

3. Cum să utilizați CEVENFACTA

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în tratarea hemofiliei și/sau a tulburărilor de sângerare.

CEVENFACTA se prezintă sub formă de pulbere care trebuie refăcută (reconstituită) cu solventul său și injectată în venă (injecție intravenoasă). Vedeți ghidul nstrucțiuni de utilizare de la finalul acestui prospect (pct. 7).

Când să vă tratați singur

Injecțarea de medicamente necesită o instruire specială. Nu încercați să vă administrați injecții singur cu excepția cazului în care ați fost instruit de furnizorul dumneavoastră de asistență medicală sau de centrul de tratament pentru hemofilie.

Multe persoane cu inhibitori învață să își administreze injecțiile singure sau cu ajutorul unui membru al familiei: după ce vă instruiți, veți avea nevoie de echipamente de injecție suplimentare împreună cu kitul dumneavoastră CEVENFACTA, în așa fel încât să vă puteți trata cu succes episoadele de sângerare acasă. Asigurați-vă că adunați toate echipamentele de injecție necesare înainte de a pregăti medicamentul pentru injecție. Acest echipament de injecție suplimentar vă va fi furnizat de profesionistul din domeniul sănătății (de exemplu farmacistul dumneavoastră sau centrul de tratament pentru hemofilie).

CEVENFACTA poate fi injectat la un centru de tratament pentru hemofilie, la cabinetul furnizorului dumneavoastră de asistență medicală sau la domiciliu. Tratamentul la primul semn de sângerare este important pentru managementul sângerării.

Începeți tratamentul sângerării cât mai repede posibil, ideal în interval de 2 ore.

- În cazurile de sângerare ușoară sau moderată (de exemplu, articulații, mușchi superficiali, țesuturi moi și membrane mucoase), trebuie să vă tratați cât mai repede posibil, ideal la domiciliu.
- În caz de sângerare severă (de exemplu, hemoragie care pune în pericol viața sau membrele [brațul sau piciorul], hemoragie intracraniană [în interiorul craniului] sau gastrointestinală [în stomac sau în intestin]), trebuie să vă contactați medicul.

De obicei, sângerările severe se tratează la spital și o doză de CEVENFACTA se poate administra în drum spre spital.

Nu vă tratați mai mult de 24 de ore fără să vă consultați medicul.

- De fiecare dată când utilizați acest medicament, spuneți furnizorului dumneavoastră de asistență medicală cât mai repede posibil.
- Dacă sângerarea nu este controlată în interval de 24 de ore, contactați imediat furnizorul dumneavoastră de asistență medicală sau serviciile de urgență. De obicei, veți avea nevoie de îngrijire în spital.

Pentru instrucțiuni despre reconstituirea medicamentului înainte de administrare, urmați ghidul

Instrucțiuni de utilizare de la finalul acestui prospect (pct. 7).

Injecțati soluția în vena dumneavoastră timp de 2 minute sau mai puțin.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza

Furnizorul dumneavoastră de asistență medicală vă va spune cât medicament CEVENFACTA să utilizați și când să utilizați acest medicament pe baza greutății, stării și tipului dumneavoastră de sângerare.

Tratamentul episoadelor de sângerare

Tratamentul cu acest medicament trebuie început imediat ce apare un eveniment hemoragic.

Sângerare ușoară și moderată

Pentru episoadele de sângerare ușoară până la moderată, tratamentul la domiciliu nu trebuie să dureze mai mult de 24 de ore. Continuarea tratamentului la domiciliu după 24 de ore poate fi luată în considerare numai după consultarea cu centrul de tratament pentru hemofilie.

Sângerare severă

Trebuie să solicitați imediat îngrijiri medicale dacă la domiciliu apar semne sau simptome de sângerare severă.

O doză inițială poate fi administrată în drum spre centrul de tratament pentru hemofilie sau spre cabinetul furnizorului dumneavoastră de asistență medicală, pentru a evita orice întârziere a tratamentului.

Utilizați întotdeauna acest medicament conform descrierilor din acest prospect sau după cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Mod de administrare

Pentru instrucțiuni despre reconstituirea medicamentului înainte de administrare și instrucțiuni despre administrare, urmați ghidul **Instrucțiuni de utilizare** de la finalul acestui prospect (pct. 7).

Dacă utilizați mai mult CEVENFACTA decât trebuie

Dacă utilizați prea mult CEVENFACTA, solicitați imediat un sfat medical.

Dacă uitați să utilizați CEVENFACTA,

Dacă uitați să utilizați CEVENFACTA, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Amețeală
- Cefalee
- Disconfort la locul injecției
- Vânătaie la locul injecției (hematom)
- Temperatură corporală crescută
- Hematom post-procedural
- Reacție legată de injecție

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează CEVENFACTA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutia exterioară pentru a fi protejat de lumină.

Pentru a reconstitui CEVENFACTA, utilizați numai materialul din kit.

După reconstituire, produsul trebuie păstrat în flacon și dat în decurs de 4 ore.

Orice soluție neutilizată trebuie aruncată la 4 ore după reconstituire.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că lichidul prezintă particule sau este turbid după amestecare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține CEVENFACTA

- Substanța activă este factorul de coagulare recombinant VIIa (eptacog beta (activat))
 - Ceilalți excipienți sunt:
 - Pulbere: clorhidrat de arginină, izoleucină, citrat trisodic dihidrat, glicină, clorhidrat de lizină, polisorbat 80, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).
 - Solvent: apă pentru preparate injectabile.
- Vezi pct. 2 „CEVENFACTA conține sodiu”.

Pulberea pentru soluții injectabile conține: 1 mg/flacon (corespunzând la 45 KUI/flacon), 2 mg/flacon (corespunzând la 90 KUI/flacon), 5 mg/flacon (corespunzând la 225 KUI/flacon).

După reconstituire, concentrația soluției este de aproximativ 1 mg/ ml (45 KUI/ ml) eptacog beta (activat). 1 KUI este egal cu 1000 IU (unități internaționale).

Cum arată CEVENFACTA și conținutul ambalajului

Flaconul conține o pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă, iar seringă cu solvent preumplută conține o soluție limpede și incoloră. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor opacă.

Fiecare ambalaj CEVENFACTA conține:

- 1 flacon de sticlă cu pulbere pentru soluție injectabilă,
- 1 adaptor pentru flacon steril pentru reconstituire echipat cu un filtru de 5 μm,
- 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile,
- 1 tijă de piston și dispozitiv de blocare.

Mărimi ambalaj: 1 mg (45 KUI), 2 mg (90 KUI) și 5 mg (225 KUI).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19^{ème} Étage

92800 Puteaux
Franța

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE:

CITIȚI ACESTE INSTRUCȚIUNI CU ATENȚIE ÎNAINTE DE A ÎNCEPE SĂ UTILIZAȚI CEVENFACTA

CEVENFACTA este furnizat ca pulbere. Înainte de injectare, medicamentul trebuie refăcut (reconstituit) cu solventul furnizat în seringă. Solventul este apă pentru preparate injectabile. Medicamentul CEVENFACTA reconstituit trebuie injectat în venă (doar administrare intravenoasă).

Acest kit vă furnizează echipamentul necesar pentru a reconstitui acest medicament. Sunt necesare materiale suplimentare pentru a injecta medicamentul după reconstituire. Aceste materiale vă vor fi furnizate de profesionistul din domeniul sănătății (de exemplu farmacistul dumneavoastră sau centrul de tratament pentru hemofilie).

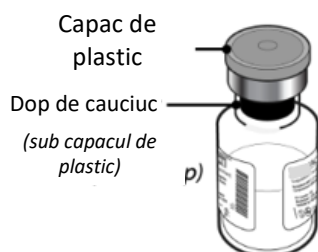
Medicul sau asistenta dumneavoastră medicală vă vor arăta dumneavoastră și/sau îngrijitorului dumneavoastră cum să refaceți și să injectați CEVENFACTA. Nu utilizați acest kit fără instruire corespunzătoare din partea furnizorului dumneavoastră de asistență medicală sau a centrului de tratament pentru hemofilie.

Utilizați o tehnică lipsită de microbi și curată (aseptică) când pregătiți și injectați medicamentul.

Kitul dumneavoastră CEVENFACTA conține:

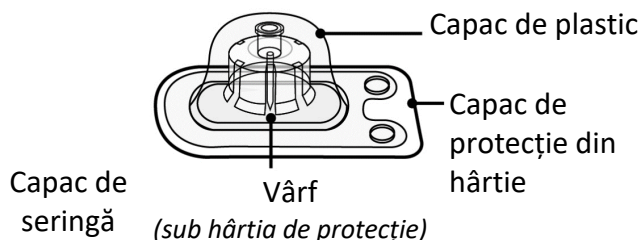
- 1 flacon de sticlă cu pulbere pentru soluție injectabilă
- 1 adaptor pentru flacon steril pentru reconstituire echipat cu un filtru de 5 μm
- 1 seringă preumplută cu apă pentru preparate injectabile
- 1 tijă de piston și dispozitiv de blocare

Flacon de pulbere

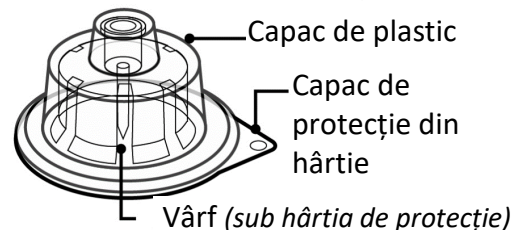


Adptoare pentru flacon* și ambalaj

Adaptor pentru flacon de 1mg și 2mg



Adaptor pentru flacon de 5mg

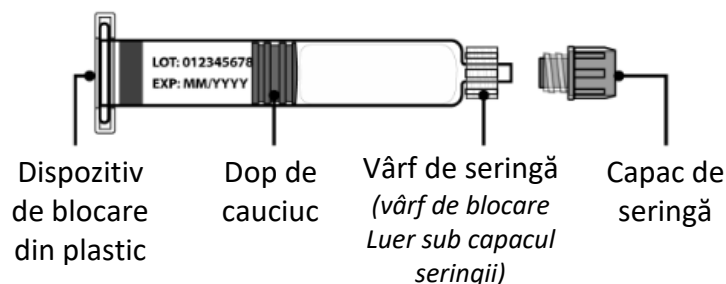


***NOTĂ: Kitul dumneavoastră CEVENFACTA va conține numai un adaptor de flacon.**

Tijă de piston pentru

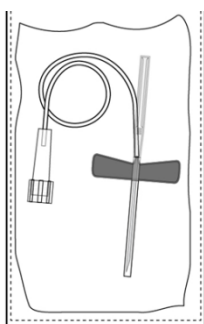


Seringă preumplută cu solvent



Veți avea nevoie și de un set de injecție steril (tubulatură și ac sub formă de fluturaș), o seringă de plastic sterilă, tampoane cu alcool sterile și un recipient pentru deșuri ascuțite în conformitate cu regulamentele și standardele locale aplicabile. **Aceste materiale nu sunt incluse în ambalajul CEVENFACTA.** Aceste materiale suplimentare vă vor fi furnizate de profesionistul din domeniul sănătății (de exemplu farmacistul dumneavoastră sau centrul de tratament pentru hemofilie).

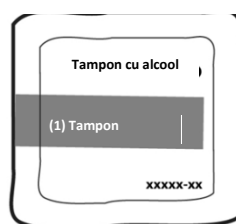
Set de perfuzie



Seringă de plastic



Tampon cu alcool



Recipient deșuri ascuțite



1) Adunați echipamentul și pregătiți flaconul

- Scoateți numărul de kituri CEVENFACTA de care aveți nevoie pentru a realiza doza prescrisă, un set de perfuzie steril (nefurnizat) și un tampon cu alcool (nefurnizat).

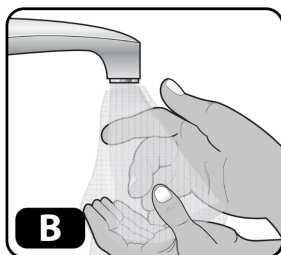
Nu utilizați kitul dacă sigiliul este rupt sau suspectați că este contaminat kitul. Utilizați un kit nou.

- Verificați data de expirare de pe partea laterală a kitului (**Fig. A**).

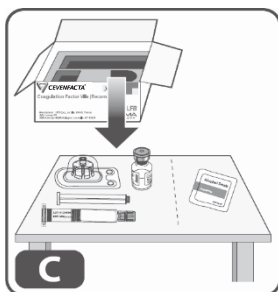
Nu utilizați dacă data de expirare a trecut.



- Verificați denumirea, rezistența și culoarea ambalajului pentru a vă asigura că include medicamentul corect (ambalajul de 1 mg este galben, ambalajul de 2 mg este verde și ambalajul de 5 mg este mov).
- Curățați o suprafață plană înainte de a începe pașii pentru reconstituirea CEVENFACTA.
- Spălați-vă pe mâini cu săpun și apă și uscați-vă cu un prosop curat sau un uscător (**Fig. B**).



- Scoateți conținutul unui kit și un tampon cu alcool. Așezați obiectele pe suprafața curată (**Fig. C**).



- Inspectați tot conținutul kitului. Asigurați-vă că fiecare flacon are o seringă cu o culoare potrivită.

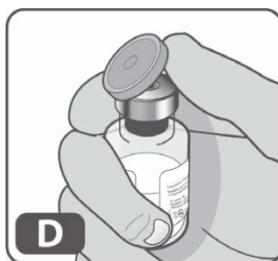
Nu utilizați conținutul dacă a căzut sau s-a deteriorat. Utilizați un kit nou.

- Dacă nu sunt deja la temperatura camerei, aduceți flaconul și seringă preumplută la temperatura camerei. Puteți face acest lucru ținându-le în mână până când devin calde ca mâinile dumneavoastră.

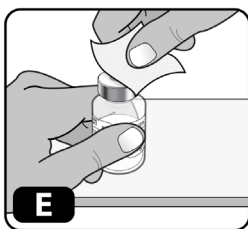
Nu încălziți flaconul și seringă preumplută în niciun alt mod.

- Scoateți capacul de plastic de pe flacon (**Fig. D**).

Dacă capacul este desfăcut sau lipsește, nu utilizați flaconul.



- Ștergeți dopul de cauciuc cu un tampon cu alcool (**Fig. E**) și lăsați-l să se usuce timp de câteva secunde pentru a vă asigura că, pe cât posibil, nu prezintă microbi.

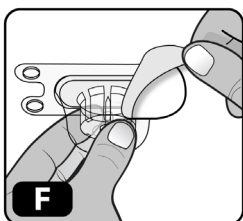


- După curățarea cu tamponul, **nu atingeți dopul de cauciuc cu degetele și nu permiteți atingerea acestuia de niciun alt obiect** până când nu atașați adaptorul flaconului, deoarece astfel se pot transfera microbi.

2) Atașați adaptorul flaconului

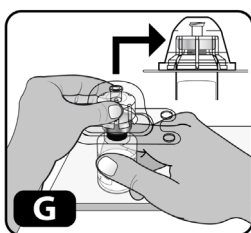
- Dezlipiți capacul de protecție din hârtie de pe ambalajul adaptorului flaconului (**Fig. F**).

În cazul în care capacul de protecție din hârtie nu este sigilat complet sau este rupt, nu utilizați adaptorul flaconului.

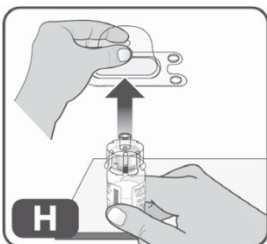


Nu scoateți cu degetele adaptorul flaconului din capacul de protecție. Dacă atingeți vârful de pe adaptorul flaconului, puteți transfera microbi de pe degetele dumneavoastră pe vârful.

- Puneți flaconul pe o suprafață plană și curată și țineți-l cu o mână. Folosiți cealaltă mână pentru a ține capacul de plastic (cu adaptorul flaconului în interior) direct deasupra flaconului și aliniați vârful adaptorului cu mijlocul dopului de cauciuc gri.
- Apăsăți ferm capacul de plastic în jos, în așa fel încât vârful adaptorului flaconului să pătrundă prin dopul de cauciuc (puteți auzi/vedea cum se „fixează cu zgomot” pe poziție) (**Fig. G**).



- Strângeți ușor capacul de plastic și ridicați-l pentru a-l scoate de pe adaptorul flaconului (**Fig. H**).



Nu atingeți vârful adaptorului flaconului după ce ați scos capacul de plastic, pentru a evita transferul de microbi de pe degetele dumneavoastră.

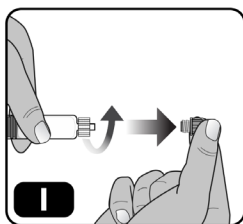
NOTĂ: Este posibil ca adaptorul flaconului de 5 mg să nu stea plat pe flacon, dar este complet funcțional. După cum s-a menționat anterior, kitul dumneavoastră CEVENFACTA conține un singur adaptor pentru flacon: cel potrivit pentru flaconul inclus în kit.

3) Atașați seringă preumplută și instalați tija de piston

- Scoateți capacul seringii de pe seringă preumplută ținând corpul seringii cu o mână și folosind cealaltă mână pentru a deșuruba capacul seringii (roțiți spre stânga) (**Fig. I**).

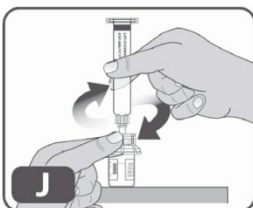
Nu atingeți vârful seringii de sub capacul seringii pentru a evita transferul de microbi de pe degete.

Nu utilizați seringă preumplută dacă capacul seringii este desfăcut sau lipsește.

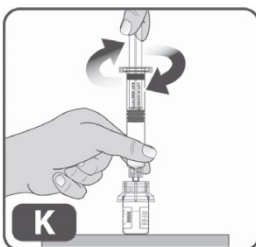


- Țineți de marginile adaptorului flaconului și înșurubați-l pe seringă preumplută (roțiți spre dreapta de câteva ori) până când începe să se strângă (**Fig. J**).

Aveți grijă să nu strângeți prea mult deoarece va trebui să scoateți seringă mai târziu.



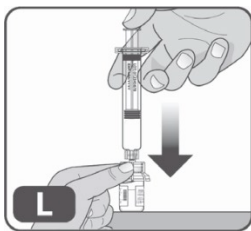
- Pentru a atașa tija pistonului la seringă, țineți capătul lat superior al tijeii pistonului într-o mână și corpul seringii în cealaltă mână.
- Introduceți tija pistonului în seringă și apoi înșurubați de câteva ori (roțiți spre dreapta), astfel încât tija pistonului să fie atașată la dopul de cauciuc gri al seringii (**Fig. K**).



4) Amestecați medicamentul în flacon

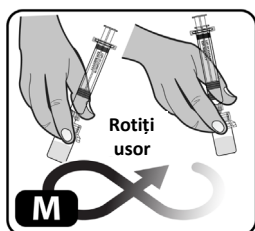
- Apăsăți foarte încet tija pistonului în jos spre partea de jos a seringii, pentru a transfera tot lichidul din seringă în flaconul cu medicament (**Fig. L**).

Nu apăsați prea repede deoarece acest lucru poate provoca exces de spumă și aer în flacon.



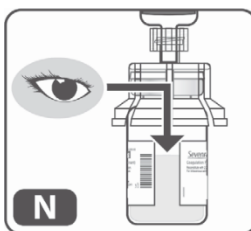
- Rotiți flaconul ușor sau rulați între palme până când toată pulberea este dizolvată (**Fig. M**).

Nu agitați flaconul deoarece se creează spumă și aer.



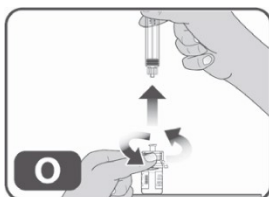
- Verificați soluția amestecată (**Fig. N**). Trebuie să fie transparentă până la ușor opacă. Toată pulberea trebuie să fie dizolvată și fără particule care să plutească în lichid.

Nu utilizați medicamentul dacă lichidul are particule sau este tulbure după amestecare. Începeți din nou cu un alt kit.



5) Scoateți seringă goală din adaptorul flaconului

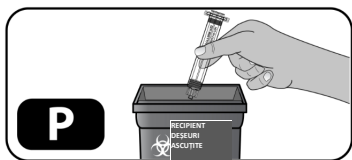
- Fără a trage medicament înapoi în seringă, deșurubați seringă din adaptorul flaconului (răsuciți spre stânga) până când este complet detașată (**Fig. O**).



- Aruncați seringă goală într-un recipient pentru deșeuri ascuțite aprobat (**Fig. P**).

Nu scoateți adaptorul flaconului.

Nu atingeți vârful de blocare luer al adaptorului flaconului. Dacă atingeți acest vârf, se pot transfera microbi de pe degetele dumneavoastră.



6) Amestecați flaconul (flacoanele) suplimentar(e) și injectați doza

- Dacă doza dumneavoastră necesită mai mult de un flacon, repetați pașii de mai sus cu kituri suplimentare până când ajungeți la doza necesară.
- Trageți medicamentul lichid din flacon (flacoane), folosind o seringă furnizată de farmacia dumneavoastră, care este suficient de mare pentru doza prescrisă.
- CEVENFACTA trebuie administrat în interval de 4 ore de la reconstituire (**Fig. Q**).

Nu utilizați dacă au trecut mai mult de 4 ore de la reconstituire.



- CEVENFACTA poate fi dat sub formă de injecție în venă în decurs de 2 minute sau mai puțin, conform instrucțiunilor date de furnizorul dumneavoastră de asistență medicală.

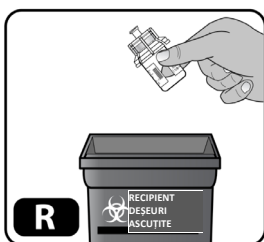
7) Aruncați flaconul (flacoanele) cu medicament gol (goale)

- După reconstituire și injecție, eliminați în siguranță flaconul cu adaptorul flaconului atașat, seringă pentru injecție și oricare alte deșeurile într-un recipient pentru deșeurile ascuțite aprobat (**Fig. R**).

Nu aruncați cu deșeurile menajere obișnuite.

Nu desfaceți flaconul și adaptorul flaconului înainte de eliminare.

Nu reutilizați nicio componentă a kitului.



Urmați regulamentele și standardele locale aplicabile pentru eliminarea corespunzătoare a recipientului pentru deșeurile ascuțite.

Păstrare

CEVENFACTA este furnizat într-un kit care trebuie păstrat la temperatura camerei, dar poate fi păstrat sub 30 °C.

Nu deschideți conținutul kitului până nu sunteți gata să îl utilizați.

Nu congelați sau păstrați seringile ce conțin soluția de CEVENFACTA reconstituită.

Evitați expunerea la lumină directă a soluției de CEVENFACTA reconstituită.

Informații importante

CEVENFACTA este doar pentru injectare în venă (administrare intravenoasă). Nu injectați în niciun alt mod cum ar fi sub piele (subcutanat) sau într-un mușchi (intramuscular). Contactați medicul, asistenta medicală sau farmacistul dacă întâmpinați probleme.