

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1 mg di eptacog beta (attivato) (45 KUI/flaconcino), corrispondente a una concentrazione di circa 1 mg/mL (45 KUI/mL) dopo ricostituzione con 1,1 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2 mg di eptacog beta (attivato) (90 KUI/flaconcino), corrispondenti a una concentrazione di circa 1 mg/mL (45 KUI/mL) dopo ricostituzione con 2,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 5 mg di eptacog beta (attivato) (225 KUI/flaconcino), corrispondenti a una concentrazione di circa 1 mg/mL (45 KUI/mL) dopo ricostituzione con 5,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili.

La potenza (UI) è determinata mediante saggio di coagulazione. 1 KUI corrisponde a 1000 UI (Unità Internazionali).

Eptacog beta (attivato) è un fattore VIIa ricombinante di coagulazione (rFVIIa) con una massa molecolare di circa 50 000 unità di massa atomica, ottenuto da latte di coniglio mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro.
Solvente: soluzione limpida e incolore.

La soluzione ha un pH di 6 circa. L'osmolalità è di circa 290 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CEVENFACTA è indicato in adulti e adolescenti (a partire da 12 anni di età) per il trattamento di episodi emorragici e nella prevenzione di sanguinamenti durante gli interventi chirurgici o procedure invasive nei seguenti gruppi di pazienti:

- pazienti con emofilia congenita con inibitori ad alta risposta ai fattori di coagulazione VIII o IX (ad es. ≥ 5 unità Bethesda [UB]);
- pazienti con emofilia congenita con inibitori a basso titolo (UB < 5), ma nei quali è attesa un'alta risposta anamnestica alla somministrazione del fattore VIII o del fattore IX o refrattarietà all'incremento del dosaggio di FVIII o FIX.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato ed eseguito sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dell'emofilia e/o dei disturbi della coagulazione.

Posologia

La dose e la durata del trattamento dipendono dalla sede e dalla severità dell'emorragia o dal tipo di intervento/procedura, dalla necessità di omeostasi urgente, dalla frequenza di somministrazione e dalla risposta nota del paziente ad agenti bypassanti contenenti FVIIa in occasione di precedenti eventi emorragici.

I valori di laboratorio della coagulazione (tempo di protrombina [TP]/rapporto normalizzato internazionale [INR], tempo di tromboplastina parziale attivata [aPTT], attività del fattore di coagulazione FVII [tempo di coagulazione] [FVII:C]) non sono necessariamente correlati all'efficacia emostatica di questo medicinale o sufficienti a formulare previsioni al riguardo.

Dose, frequenza e durata della terapia con CEVENFACTA devono basarsi sulla risposta clinica del paziente e sulla valutazione dell'emostasi.

Non sono state determinate le dosi massime tollerate per questo medicinale, né sono state studiate dosi cumulative giornaliere superiori a 1025 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Trattamento di episodi emorragici

Il trattamento con questo medicinale deve essere avviato non appena si verifica l'evento emorragico.

La dose iniziale raccomandata deve essere regolata in base ai criteri forniti nella Tabella 1.

Negli episodi emorragici da lievi a moderati, la durata della terapia domiciliare non deve superare le 24 ore. La prosecuzione del trattamento domiciliare deve essere valutata solo dopo aver consultato il centro emofiliaco.

Qualora compaiano segni o sintomi di emorragia severa durante la permanenza a casa, il paziente deve immediatamente rivolgersi a un medico. Nel frattempo, per evitare ogni ritardo nel trattamento, si può somministrare una dose iniziale a casa.

In tutte le situazioni, ove non si consegua una risposta emostatica adeguata (ovvero entro 24 ore dalla prima somministrazione di CEVENFACTA per gli episodi emorragici lievi e moderati), si devono considerare terapie alternative.

Tabella 1. Dosaggio per il trattamento di episodi emorragici

Tipo di emorragia	Raccomandazioni sul regime di dosaggio	Durata della terapia
--------------------------	---	-----------------------------

<p>Lieve e moderata</p> <p>Articolazione, muscolatura superficiale, tessuto molle, membrane mucose</p>	<p>75 µg/kg da ripetere ogni 3 ore fino al conseguimento dell'emostasi</p> <p>oppure</p> <p>dose iniziale di 225 µg/kg. Se non si raggiunge l'emostasi entro 9 ore, si potranno somministrare dosi aggiuntive di 75 µg/kg ogni 3 ore secondo necessità fino all'emostasi.</p> <p>La scelta della dose iniziale di medicinale deve essere basata sui seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • severità e sede dell'emorragia e necessità di emostasi urgente • frequenza di somministrazione • risposta nota del paziente ad agenti bypassanti contenenti FVIIa durante precedenti eventi emorragici 	<p>Continuare la terapia per favorire la guarigione e per prevenire emorragie ricorrenti dopo l'emostasi, al fine di mantenere il tappo emostatico.</p> <p>La durata della terapia dipende dalla sede e dalla severità dell'emorragia.</p>
<p>Severa</p> <p>Emorragia pericolosa per la vita o per l'arto, emorragia dell'ileoasoas e della muscolatura profonda con lesione neurovascolare, retroperitoneale, intracranica o gastrointestinale</p>	<p>225 µg/kg inizialmente, ripetuta se necessario 6 ore dopo con una dose di 75 µg/kg ogni 2 ore fino al conseguimento dell'emostasi.</p> <p>Dosaggio successivo:</p> <p>Una volta conseguita l'emostasi, il dosaggio deve essere determinato in base alla valutazione clinica e al tipo di emorragia, tenendo in considerazione le avvertenze e le precauzioni pertinenti (vedere paragrafo 4.4).</p>	<p>Continuare la terapia per favorire la guarigione e per prevenire emorragie ricorrenti.</p> <p>La durata della terapia dipenderà dalla sede e dalla severità dell'emorragia e dall'uso di altre terapie procoagulanti.</p>

L'esperienza riguardo a emorragie severe è limitata e circoscritta allo studio clinico PerSept 1.

Prevenzione delle emorragie durante procedure chirurgiche o invasive

Il dosaggio di CEVENFACTA per la prevenzione delle emorragie durante le procedure chirurgiche o invasive (gestione perioperatoria) è illustrato nella Tabella 2.

Tabella 2. Dosaggio per la gestione perioperatoria delle emorragie

Tipo di procedura chirurgica	Raccomandazioni sul regime di dosaggio	Durata della terapia
<p>Minore</p> <p>Inclusa estrazione dentaria senza complicazioni, inserimento periferico di catetere centrale, posizionamento</p>	<p>Dose iniziale</p> <p>75 µg/kg appena prima dell'intervento o dell'inizio della procedura invasiva</p> <p>Dosi successive</p> <p>75 µg/kg da ripetere ogni 2 ore per le prime 48 dopo la dose iniziale.</p>	<p>Nella maggior parte dei casi, le procedure minori devono essere trattate per 48 per conseguire l'emostasi.</p> <p>Questo medicinale può essere somministrato con frequenza minore rispetto a ogni 2 ore e/o per meno</p>

di Port-a-Cath, ecc.		di 48 ore, secondo il giudizio del medico.
Maggiore	<p>Dosi pre-operatoria e operatoria 200 µg/kg appena prima dell'intervento, quindi 75 µg/kg ogni 2 ore per la durata dell'intervento.</p> <p>È possibile somministrare il seguente regime post-operatorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prime 48 ore: 75 µg/kg ogni 2 ore • giorni 3-4: 75 µg/kg ogni 2-4 ore • giorni 5-6: 75 µg/kg ogni 2-6 ore • giorni 7-10: 75 µg/kg ogni 2-8 ore • giorno 11 e successivi: 75 µg/kg ogni 2-12 ore <p>La dose e gli intervalli di somministrazione possono essere adattati dall'operatore sanitario in base alla valutazione clinica e alla risposta nota del paziente ad agenti bypassanti contenenti FVIIa.</p> <p>Dopo l'intervento, è consigliabile una terapia con CEVENFACTA (75 µg/kg) anche prima della rimozione di drenaggi o di suture o prima della fisioterapia.</p>	Questo medicinale deve essere somministrato per almeno 5 giorni dopo l'intervento (120 ore) e per il tempo necessario a conseguire l'emostasi e favorire la guarigione della ferita.

È importante un monitoraggio accurato per rilevare precocemente possibili eventi emorragici post-operatori che possono richiedere l'aggiustamento dell'intervallo di somministrazione.

Popolazioni speciali

Non è ancora stato determinato il regime di dosaggio nei pazienti anziani e nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

L'efficacia di CEVENFACTA nei bambini di età inferiore a 12 anni non è stata stabilita. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1, ma non può essere effettuata alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

In linea con le raccomandazioni dell'Agenzia europea dei medicinali, non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di CEVENFACTA nella popolazione pediatrica dalla nascita a meno di 6 mesi per il trattamento dell'emofilia congenita.

Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Somministrare la soluzione come bolo endovenoso in un arco di tempo non superiore a 2 minuti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità al coniglio o alle proteine di coniglio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Trombosi

Si dispone di poche informazioni sulla sicurezza di questo medicinale in pazienti con anamnesi di malattia tromboembolica arteriosa o venosa, poiché tali pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici su CEVENFACTA. Reazioni di questo tipo sono state riferite in studi clinici e nella vigilanza post-marketing con eptacog alfa e aPCC/PCC (concentrato di complesso protrombinico attivato o non attivato).

L'uso di questo medicinale può causare un aumento del rischio di eventi tromboembolici nei pazienti con le seguenti caratteristiche:

- anamnesi di emofilia congenita o acquisita e trattamento concomitante con aPCC/PCC o altri agenti emostatici (vedere paragrafo 4.5);
- anamnesi di aterosclerosi, malattia coronarica, malattia cerebrovascolare, lesione da schiacciamento, setticemia, tromboembolia.

I pazienti che assumono questo medicinale devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di attivazione del sistema di coagulazione o trombosi. In caso di coagulazione intravascolare confermata da analisi di laboratorio o presenza di trombosi clinica, la dose di questo medicinale deve essere ridotta o il trattamento interrotto, in funzione delle condizioni del paziente.

Reazioni di ipersensibilità

Questo medicinale può causare reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi. I sintomi possono comprendere: orticaria, prurito, eruzione cutanea, difficoltà respiratoria, tumefazione nella regione di bocca e gola, sensazione di costrizione al petto, respiro sibilante, capogiro o svenimento e pressione arteriosa bassa. In caso di reazioni da ipersensibilità, i pazienti devono interrompere il trattamento e richiedere immediatamente un intervento medico.

Il rischio di reazioni da ipersensibilità è maggiore nei pazienti con nota ipersensibilità IgE mediata alla caseina. In caso di insorgenza di segni o sintomi di ipersensibilità, interrompere il trattamento. Il trattamento successivo con questo medicinale si deve basare su un'accurata valutazione dei rischi e dei benefici.

Anticorpi neutralizzanti

L'uso di questo medicinale può causare lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti. In caso di emostasi inadeguata nonostante il trattamento con questo medicinale, si deve sospettare, come possibile causa, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti. Si devono eseguire appositi esami secondo indicazione clinica. In pazienti con carenza congenita del fattore VII, indicazione non approvata per il trattamento con eptacog beta (attivato), si è osservato lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti ad altri medicinali contenenti fattore VIIa.

Popolazione anziana

La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nella popolazione di pazienti anziani non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con compromissione renale o epatica

La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale in pazienti con compromissione renale o epatica non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per iniezione, ovvero è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con questo medicinale.

L'esperienza clinica nell'uso farmacologico di altri prodotti contenenti FVIIa indica un elevato rischio di eventi trombotici in caso di utilizzo simultaneo con concentrati di complesso protrombinico attivato (vedere paragrafo 4.4).

In base a uno studio non clinico con eptacog alfa, non è raccomandato l'uso di rFVIIa in associazione a rFXIII. Non sono disponibili dati clinici sull'interazione fra rFVIIa e rFXIII.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di eptacog beta (attivato) in donne in gravidanza non esistono.

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di questo medicinale durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se eptacog beta (attivato) sia escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto di eptacog beta (attivato) sulla produzione di latte o sulla sua presenza nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con CEVENFACTA, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità maschile. Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo. Di conseguenza, l'effetto di eptacog beta (attivato) sulla fertilità maschile e femminile è ignoto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il principio attivo eptacog beta (attivato) può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A seguito della somministrazione del principio attivo eptacog beta può insorgere capogiro (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Un totale di 103 pazienti ha ricevuto almeno una dose di eptacog beta (attivato). La popolazione di sicurezza complessiva usata per l'analisi integrata (vedere Tabella 3) comprendeva 75 singoli pazienti in 4 studi clinici, esposti a 3418 iniezioni per un totale di 1117 episodi di trattamento. Le reazioni

avverse riferite con maggiore frequenza sono state: fastidio in sede di infusione (1,3%), ematoma in sede di infusione (1,3%), ematoma post-procedurale (1,3%), reazione correlata all'infusione (1,3%), temperatura corporea aumentata (1,3%), capogiro (1,3%) e cefalea (1,3%). In un quinto studio clinico (studio LFB-FVIA-009-19), altri 28 pazienti hanno ricevuto una singola dose in bolo endovenoso di eptacog beta (attivato): di seguito è presentato un riepilogo dei dati di sicurezza di questo studio.

Popolazione pediatrica

Dei 75 pazienti inclusi nell'analisi integrata di sicurezza, 34 erano adolescenti e bambini: 13 (17%) di età < 6 anni, 15 (20%) di età fra 6 e meno di 12 anni e 6 (8%) di età < 18 anni.

La frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini sono presumibilmente le stesse che negli adulti.

Tabella delle reazioni avverse

In questo paragrafo sono state usate le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Nella tabella 3 sono elencate le reazioni avverse.

Tabella 3. Reazioni avverse da studi clinici aggregati

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse (termine preferito)	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Comune
	Cefalea	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Fastidio in sede di iniezione	Comune
	Ematoma in sede di iniezione	Comune
Esami diagnostici	Temperatura corporea aumentata	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Ematoma post-procedurale	Comune
	Reazione correlata all'iniezione	Comune

Nello studio LFB-FVIA-009-19, solo un episodio lieve di cefalea (nel gruppo 75 µg/kg) è stato determinato come correlato a eptacog beta (attivato) e si è risolto entro la conclusione dello studio. Non si sono verificati eventi avversi gravi.

Nel complesso i dati sulla sicurezza dello studio 009-19 non hanno modificato il profilo di sicurezza di CEVENFACTA descritto precedentemente.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Immunogenicità

Nei dati di sicurezza aggregati dei tre studi clinici cardine PerSept, 5 pazienti su 60 risultavano positivi a un dosaggio di screening degli anticorpi verso CEVENFACTA al basale (prima dell'esposizione a questo medicinale) e alle visite di follow-up. A un ulteriore esame di conferma degli anticorpi verso CEVENFACTA, 2 pazienti presentavano anticorpi transitori contro CEVENFACTA, confermati come anticorpi non neutralizzanti.

Durante il trattamento con questo medicinale, nessun paziente ha sviluppato anticorpi contro le proteine del latte di coniglio. Tuttavia, come per tutte le proteine per uso terapeutico, esiste il rischio potenziale di immunogenicità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza di sovradosaggio negli studi clinici.

Il programma di somministrazione non deve essere incrementato intenzionalmente oltre le dosi raccomandate, a causa dell'assenza di informazioni sui rischi aggiuntivi che potrebbero derivare.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: fattori della coagulazione ematica, codice ATC: B02BD08

Meccanismo d'azione

In condizioni normali, FVIIa è il fattore che innesca la coagulazione a seguito della sua interazione con il fattore tissutale (FT) sulla superficie cellulare. Una volta formato, il complesso attiva principalmente il fattore X in fattore Xa e anche il fattore IX in fattore IXa. L'attivazione del fattore X in fattore Xa inizia nel percorso normale della cascata coagulativa, in cui la protrombina è attivata in trombina, quindi converte il fibrinogeno in fibrina per formare un tappo emostatico, con conseguente formazione del coagulo nella sede dell'emorragia (emostasi). Questa reazione è amplificata più volte in presenza del fattore VIII e del fattore IX.

Nei pazienti con emofilia A o B, le molecole di fattore VIII e del fattore IX sono assenti o non funzionali, impedendo quindi l'amplificazione della coagulazione. Ciò causa emorragie debilitanti, che possono talvolta essere fatali.

In questi pazienti, FVIIa attiva la coagulazione attraverso il meccanismo naturale dipendente dal fattore tissutale. Tuttavia, le dosi terapeutiche necessarie per conseguire l'emostasi mediante FVIIa sono molto più elevate rispetto alla normale concentrazione di FVII(a) circolante. La presenza di queste dosi superiori al dosaggio naturale di FVIIa induce due ulteriori vie di coagulazione.

Una seconda via di coagulazione "non dipendente da FT" conduce, al pari della modalità di azione della via "dipendente da FT", alla generazione di FXa sulla superficie delle piastrine attivate, senza che sia necessario il fattore tissutale ad ancorare FVIIa sulla superficie cellulare e modificarne la struttura. Inoltre, l'uso di dosi elevate di FVIIa attenua la inibizione costante e naturale di FVIIa per azione del precursore di FVII.

In una terza via, FVIIa compete con la proteina C attivata (aPC) legandosi al recettore endoteliale della proteina C (EPCR). In questo modo, FVIIa modula l'arresto del processo coagulativo limitando il clivaggio del fattore Va, il cofattore FXa, mediante aPC.

La combinazione di queste tre vie consente a FVIIa di non necessitare di FVIIIa o FIXa e ripristinare l'emostasi in loro assenza o persino in presenza di inibitori.

Effetti farmacodinamici

I valori di laboratorio della coagulazione non sono necessariamente correlati o sufficienti a prevedere l'efficacia emostatica di questo medicinale.

Nello studio clinico di fase 1b, questo medicinale ha mostrato un effetto farmacodinamico dipendente dalla dose e dalla concentrazione sul sistema coagulativo, fra cui la riduzione di aPTT e di PT, l'incremento dei valori del test di generazione della trombina con piastrine (TGT) e la massima stabilità del coagulo (tromboelastometria fibrinica).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di questo medicinale è stata valutata in tre studi clinici di fase 3, condotti su un totale di 60 pazienti maschi con emofilia A o B congenita con inibitori. Negli stessi tre studi clinici si è studiata anche la sicurezza del medicinale, come pure nello studio di fase 1B (15 pazienti) e in un ulteriore studio clinico il cui obiettivo principale era una valutazione farmacocinetica (28 pazienti): in totale sono stati valutati 103 singoli pazienti con emofilia A o B congenita con inibitori.

Efficacia nel trattamento delle emorragie in adulti e adolescenti

PerSept 1 era uno studio di fase 3 multicentrico, in aperto, randomizzato, con crossover di due regimi di dose iniziale. Gli obiettivi generali di questo studio erano la valutazione della sicurezza ed efficacia di due regimi di dosaggio del medicinale rispetto a tutti i gradi di severità degli episodi emorragici (lieve, moderato e severo), nonché la valutazione farmacocinetica. Come previsto dal protocollo dello studio, sono stati inclusi pazienti di età compresa tra i 12 e i 75 anni con emofilia A o B congenita con inibitori di FVIII o FIX (soglia del test degli inibitori positivo pari a 5 BU).

I pazienti che soddisfacevano tutti i criteri di idoneità sono stati randomizzati in uno dei due regimi di trattamento con questo medicinale, ovvero 75 µg/kg o 225 µg/kg.

Sono stati inclusi 27 pazienti adulti e adolescenti (età compresa fra 12 e 65 anni) e sono stati valutati per il trattamento di 468 episodi emorragici, con una mediana di 12 episodi emorragici per paziente.

Nella Tabella 4 seguente sono illustrati i risultati di un'analisi delle percentuali di episodi emorragici trattati efficacemente, ovvero con una risposta "buona" o "eccellente" (in una scala di valutazione a 4 punti), indipendentemente dalla severità, a 12 ore dalla somministrazione iniziale del medicinale (endpoint primario di efficacia); la mancata risposta è stata considerata come inefficacia del trattamento.

Tabella 4. Percentuale di episodi emorragici con risposta "buona" o "eccellente", indipendentemente dalla severità, a 12 ore dalla somministrazione iniziale di CEVENFACTA (popolazione trattata) - Assenza di risposta considerata come fallimento - Studio PerSept 1

	Regime di dosaggio iniziale al momento dell'episodio emorragico		Totale (N = 27)
	75 µg/kg (N = 25)	225 µg/kg (N = 25)	
Numero di episodi emorragici	252	216	468
Numero di successi	204 (81,0%)	195 (90,3%)	399 (85,3%)
Numero di fallimenti	48 (19,0%)	21 (9,7%)	69 (14,7%)
Percentuale di successi [IC al 95%]	0,810 [0,709; 0,910]	0,903 [0,829; 0,977]	0,853 [0,770; 0,935]
Valore di p ¹	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Abbreviazione: IC = Intervallo di confidenza

Note. Tabella stratificata per regime di dosaggio effettivo al momento dell'episodio emorragico. I pazienti che hanno completato la fase A senza problemi di sicurezza hanno iniziato la fase B con lo stesso regime di trattamento di CEVENFACTA con cui erano stati randomizzati nella fase A (75 o 225 µg/kg). Successivamente, il paziente è passato al regime alternato, ogni 12 settimane, fino alla fine dello studio.

¹ valore-p dal test di approssimazione della normale a una coda di Ho: $p \leq 0,55$, dove p è la percentuale vera di episodi emorragici trattati con successo a 12 ore, con aggiustamento per la correlazione fra episodi emorragici in un dato paziente. Il test è stato condotto al livello 0,0125 (aggiustato da 0,025 a 0,0125 per tenere conto della molteplicità dei test).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Programma per la valutazione dell'efficacia del fattore Sette ricombinante mediante studi clinici prospettici)

Inoltre, a 24 ore la maggior parte degli episodi emorragici aveva un punteggio di "buono" o "eccellente"; la risposta è stata pari a 96,7% (93,3%; 100%) e 99,5% (98,6%; 100%), rispettivamente con i regimi di 75 µg/kg e di 225 µg/kg. Il tempo mediano per raggiungere la valutazione di "buono" o "eccellente" da parte del paziente per un episodio emorragico è stato di 5,98 ore per il regime di 75 µg/kg e di 3 ore per il regime di 225 µg/kg.

Per quanto riguarda il consumo del medicinale, sono state necessarie una mediana di 1 e 2 iniezioni per trattare un episodio emorragico rispettivamente con il regime di 75 µg/kg e di 225 µg/kg.

PerSept 2 era uno studio di fase 3 globale, multicentrico, in aperto, randomizzato, con crossover di due regimi di dose iniziale. Gli obiettivi generali di questo studio erano la valutazione della sicurezza ed efficacia di due regimi di dosaggio del medicinale rispetto a tutti i gradi di severità degli episodi emorragici (lieve, moderato e severo), nonché la valutazione farmacocinetica. Lo studio è stato condotto su pazienti di età inferiore a 12 anni, con emofilia A o B congenita con inibitori di FVIII o FIX (soglia del test degli inibitori positivo pari a 5 BU).

I pazienti che soddisfacevano tutti i criteri di idoneità sono stati randomizzati in uno dei due dosaggi del medicinale, ovvero 75 µg/kg o 225 µg/kg.

Sono stati inclusi 25 bambini (età compresa tra gli 11,3 mesi e i 12 anni), che sono stati valutati per il trattamento di 549 episodi emorragici, con una mediana di 17 episodi emorragici per paziente.

Nella Tabella 5 qui di seguito sono illustrati i risultati di un'analisi delle percentuali di episodi emorragici trattati efficacemente, ovvero con una risposta "buona" o "eccellente" (in una scala di valutazione a 4 punti), indipendentemente dalla severità, a 12 ore dalla somministrazione iniziale del medicinale (endpoint primario di efficacia); le mancate risposte sono state trattate come fallimenti.

Tabella 5. Percentuale di episodi emorragici con risposta "buona" o "eccellente", indipendentemente dalla severità, a 12 ore dalla somministrazione iniziale di CEVENFACTA (popolazione trattata) - Studio PerSept 2

	Regime di dosaggio iniziale al momento dell'episodio emorragico		Totale (N = 25)
	75 µg/kg (N = 23)	225 µg/kg (N = 24)	
Numero di episodi emorragici	239	310	549
Numero di successi	158 (66,1%)	190 (61,3%)	348 (63,4%)
Numero di fallimenti	81 (33,9%)	120 (38,7%)	201 (36,6%)
Percentuale di successi [IC al 95%]	0,661 [0,530; 0,792]	0,613 [0,487; 0,739]	0,634 [0,517; 0,751]
Valore di p ¹	0,048	0,164	0,080

Abbreviazione: IC = Intervallo di confidenza

Note. Tabella stratificata per regime di trattamento effettivo al momento dell'episodio emorragico. I pazienti che hanno completato la fase A senza problemi di sicurezza hanno iniziato la fase B con lo stesso regime di trattamento con cui erano stati randomizzati nella fase A (75 o 225 µg/kg). Successivamente, il paziente è passato al regime alternato, ogni 12 settimane, fino alla fine dello studio.

¹ valore-p dal test di approssimazione della normale a una coda di $H_0: p \leq 0,55$, dove p è la percentuale vera di episodi emorragici lievi, moderati o severi trattati con successo a 12 ore, con aggiustamento per la correlazione fra episodi emorragici in un dato paziente. Il test è stato condotto al livello 0,0125 (aggiustato da 0,025 a 0,0125 per tenere conto della molteplicità dei test).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Programma per la valutazione dell'efficacia del fattore Sette ricombinante mediante studi clinici prospettici)

I risultati di efficacia sono stati considerati non conclusivi per PerSept 2: l'endpoint primario di efficacia non è stato raggiunto (ovvero il criterio oggettivo di prestazioni [OPC] non è stato superato). Vedere paragrafo 4.2.

Efficacia nella prevenzione di emorragie in procedure chirurgiche e invasive

PerSept 3 era uno studio di fase 3 multicentrico, in aperto, a braccio unico, che valutava la sicurezza e l'efficacia di questo medicinale in pazienti di età fra ≥ 6 mesi e ≤ 75 anni affetti da emofilia A o B con inibitori di FVIII o FIX (soglia del test degli inibitori positivo pari a 5 BU) e che dovevano sottoporsi a intervento chirurgico o altra procedura invasiva di elezione. Sono stati arruolati nello studio 12 pazienti (6 nel gruppo intervento minore e 6 nel gruppo intervento maggiore).

Per ciascuna procedura chirurgica/invasiva maggiore, il trattamento è stato somministrato con una dose iniziale in bolo di 200 µg/kg mediante iniezione endovenosa di durata non superiore ai 2 minuti, appena prima dell'incisione chirurgica o dell'inizio della procedura invasiva. Per ciascuna procedura chirurgica/invasiva minore elettiva, questo medicinale è stato somministrato con una dose iniziale in bolo di 75 µg/kg mediante iniezione endovenosa di durata non superiore a 2 minuti, appena prima dell'incisione chirurgica o dell'inizio della procedura invasiva. Sia per le procedure minori che per quelle maggiori, la somministrazione è stata ripetuta al massimo ogni 2 ore alla dose di 75 µg/kg durante e dopo la procedura invasiva/chirurgica. La durata mediana dell'esposizione è stata 18 giorni per le procedure maggiori e 2,2 giorni per le procedure minori.

L'endpoint di efficacia primario era la percentuale di interventi chirurgici o altre procedure invasive con una valutazione di "buono" o "eccellente" in risposta al trattamento, 48 (± 4) ore dopo l'ultima somministrazione di questo medicinale, secondo la valutazione dello sperimentatore. Tale valutazione si è basata sulla totalità delle valutazioni eseguite sul paziente a ogni visita, tenendo in considerazione anche la valutazione emostatica intraoperatoria del chirurgo, il numero di episodi emorragici e relativi interventi, il gocciolamento ematico, le trasfusioni di sangue e la quantità di medicinale usato.

L'analisi primaria era basata su valutazioni non mancanti.

Hanno ricevuto il medicinale 6 adulti (di età fino a 56 anni) e 6 pazienti pediatrici (1 adolescente, 14 anni, e 5 bambini, di età fra 2 e 9 anni), per un totale di 12 procedure invasive, di cui 6 maggiori e 6 minori. Nello studio PerSept 3 sono stati inclusi 4 pazienti che avevano preso parte in precedenza a PerSept 1 (2 pazienti) e PerSept 2 (2 pazienti).

Delle 12 procedure chirurgiche eseguite, 9 (81,8%) sono state riferite dallo sperimentatore come trattate con successo (risposta "buona" o "eccellente") a 48 ore dall'ultima somministrazione, 2 (18,2%) sono state considerate fallimenti del trattamento (risposta "scarsa"), infine 1 valutazione era mancante per interruzione dello studio (revoca del consenso) prima della valutazione a 48 ore.

I 2 fallimenti del trattamento (risposta "scarsa") si sono verificati nel gruppo degli interventi chirurgici maggiori. La risposta nel primo di questi è stata considerata "scarsa" per interruzione dello studio a seguito di un evento avverso emergente dal trattamento (TEAE) che ha condotto al decesso (ematoma post-procedurale entro 2 giorni dopo l'ultima dose di questo medicinale con trattamento di soccorso antiemorragico entro 52 ore dall'ultima dose di questo medicinale): in questo paziente era insorto ematoma post-procedurale 1 giorno dopo la somministrazione del medicinale, ed emorragia gastrointestinale grave e anemia da perdita ematica grave 3 giorni dopo la somministrazione del farmaco, con conseguente decesso nello stesso giorno. Lo sperimentatore ha inizialmente riferito l'emorragia gastrointestinale e l'anemia da perdita ematica come difficilmente correlabili al medicinale; successivamente, le ha indicate come probabilmente correlate. Infine, a seguito di rivalutazione indipendente condotta dalla Commissione per il monitoraggio dei dati e dal Promotore, la valutazione di causalità è stata considerata come "non correlata". Il secondo fallimento del trattamento ha richiesto un trattamento di soccorso al giorno 7 post-operatorio, in seguito al quale è stato dichiarato come fallimento del trattamento.

L'effetto emostatico intraoperatorio è stato valutato "eccellente" o "buono" per tutti i 12 interventi minori e maggiori. La perdita ematica effettiva stimata media è stata inferiore alla perdita ematica massima prevista media (per un paziente senza disturbo della coagulazione sottoposto alla stessa procedura) sia per gli interventi minori (2,3 mL per perdita intraoperatoria effettiva e 4,2 mL per perdita massima prevista), sia per gli interventi maggiori (rispettivamente 270,0 mL e 350,0 mL).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione farmacocinetica è stata condotta nello studio clinico LFB-FVIIA-009-19 su 28 pazienti con emofilia A, con o senza inibitori di FVIII (età media 37,2 [mediana di 15,1], intervallo da 19 a 70 anni) che hanno ricevuto un'unica dose di eptacog beta (attivato) da 75 µg/kg o 225 µg/kg.

Il medicinale ha dimostrato un profilo farmacocinetico comparabile a quello di altri prodotti rhFVIIa con un incremento nei livelli plasmatici subito dopo l'iniezione, seguito da un decadimento bi esponenziale dalla concentrazione massima e ritorno ai valori basali circa 8-12 ore dopo la somministrazione.

I dati sono stati analizzati mediante un'analisi non compartimentale. La Tabella 6 mostra i risultati dell'analisi farmacocinetica dopo somministrazione in bolo unico per via endovenosa di 75 µg/kg o 225 µg/kg di questo medicinale in 28 pazienti adulti.

Tabella 6. Parametri farmacocinetici di CEVENFACTA (media geometrica [CV%]) negli adulti

Parametro (media geometrica [CV%])	C _{max} (ng/mL)	Clearance (L/h)	V _d (L)	AUC _{0-inf} (ng ² h/mL)	t _{1/2} (h)
75 µg/kg (n=14)	938 (37)	5,1 (37)	8,2 (37)	1008 (47)	2,3 (16)
225 µg/kg (n = 14)	3211 (23)	4,5 (20)	7 (22)	3571 (26)	2,0 (8)

C_{max} = concentrazione plasmatica max; AUC_{0-inf} = area sottesa alla curva dal tempo 0 a infinito; t_{1/2} = emivita terminale; V_d = volume di distribuzione

L'analisi non compartimentale ha evidenziato una proporzionalità della dose approssimativamente fra 75 µg/kg e 225 µg/kg di eptacog beta (attivato), con un incremento della media geometrica di AUC_{0-inf} e C_{max} rispettivamente di 3,5 e 3,4 volte, per l'incremento triplice della dose.

Si noti che è stata osservata un'esposizione superiore (AUC e C_{max}) con l'aumentare del peso corporeo (rilevante in particolare per i soggetti obesi) per entrambe le dosi disponibili (75 µg/kg e 225 µg/kg). I dati di questo sottogruppo sono attualmente limitati, pertanto le potenziali raccomandazioni di dosaggio verranno aggiornate non appena saranno disponibili dati sufficienti.

I dati relativi alla farmacocinetica negli anziani sono limitati: sono stati inclusi negli studi clinici 3 pazienti anziani dallo studio PK LFB-FVIIA-009-19, 1 di 70 anni nel braccio con dose endovenosa unica da 75 µg/kg, e 2 (il più anziano di 67 anni) nel braccio con dose endovenosa unica da 225 µg/kg.

Non sono disponibili dati farmacocinetici sui pazienti con compromissione renale o epatica.

Non sono stati eseguiti studi clinici su questo medicinale per valutare il bilancio di massa. In ogni caso si presume, sulla base della letteratura disponibile, che il metabolismo avvenga mediante proteolisi nel fegato e l'escrezione per via urinaria e fecale (amminoacidi).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tutti i risultati del programma preclinico di sicurezza sono correlati all'effetto farmacologico di rFVIIa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Arginina cloridrato
Isoleucina
Trisodio citrato diidrato
Glicina
Lisina cloridrato
Polisorbato 80
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione, il prodotto deve essere conservato nel flaconcino e somministrato entro 4 ore. Scartare la soluzione non utilizzata dopo 4 ore dalla ricostituzione.

Per maggiori istruzioni sulla ricostituzione, vedere paragrafo 6.6.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per la somministrazione

Ogni confezione contiene:

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

- 1 flaconcino di vetro contenente polvere (1 mg) per soluzione iniettabile
- 1 adattatore per flaconcino sterile per la ricostituzione, munito di filtro da 5 µm
- 1 siringa preriempita di acqua per preparazioni iniettabili (1,1 mL)
- 1 stantuffo con arresto.

CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

- 1 flaconcino di vetro contenente polvere (2 mg) per soluzione iniettabile
- 1 adattatore per flaconcino sterile per la ricostituzione, munito di filtro da 5 µm
- 1 siringa preriempita di acqua per preparazioni iniettabili (2,2 mL)
- 1 stantuffo con arresto.

CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

- 1 flaconcino di vetro contenente polvere (5 mg) per soluzione iniettabile
- 1 adattatore per flaconcino sterile per la ricostituzione, munito di filtro da 5 µm
- 1 siringa preriempita di acqua per preparazioni iniettabili (5,2 mL)
- 1 stantuffo con arresto.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

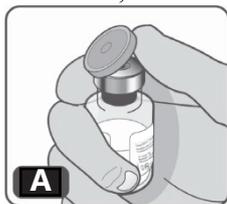
Dopo la ricostituzione con il set fornito, la soluzione appare da limpida a leggermente torbida, incolore e priva di particelle estranee.

Ispezionare visivamente il medicinale ricostituito per accertare l'assenza di particelle in sospensione prima della somministrazione. Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.

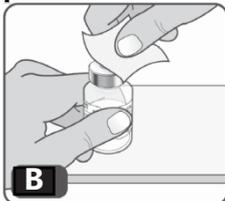
Istruzioni per la ricostituzione

La procedura di ricostituzione deve sempre essere eseguita su una superficie di lavoro piana e usando tecniche asettiche.

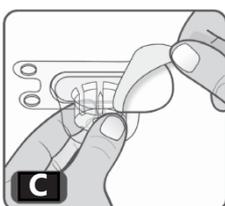
1. Il flaconcino di polvere di CEVENFACTA e la siringa preriempita con solvente devono essere a temperatura ambiente (temperatura compresa fra 15 °C e 25 °C) al momento della ricostituzione.
2. Rimuovere il cappuccio di plastica dal flaconcino (**Fig. A**). Se il cappuccio è allentato o mancante, non usare il flaconcino.



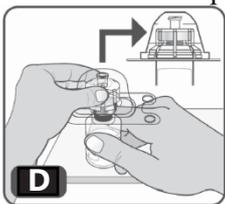
3. Pulire il tappo di gomma con un tampone imbevuto di alcool. Lasciare asciugare l'alcool. Dopo la pulizia con l'alcool, **non toccare il tappo di gomma con le dita e non metterlo a contatto con altri oggetti finché non si collega l'adattatore per il flaconcino, poiché ciò può causare il trasferimento di germi (Fig. B).**



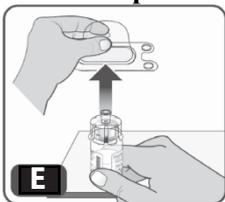
4. Aprire la copertura di plastica dell'adattatore per il flaconcino rimuovendo il foglio di carta di protezione, senza toccare l'interno della copertura. Non estrarre l'adattatore dalla copertura di plastica. La punta dell'adattatore deve essere allineata al centro del tappo di gomma grigio (Fig. C).



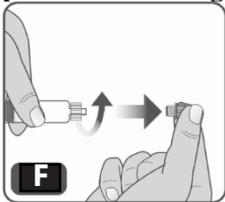
5. Capovolgere la copertura di plastica. Spingere con decisione finché la punta dell'adattatore per il flaconcino non penetra nel tappo di gomma del flaconcino (Fig. D).



6. Premere delicatamente la copertura di plastica e sollevarla per rimuoverla dall'adattatore. **Non toccare la punta esposta dell'adattatore (Fig. E).**



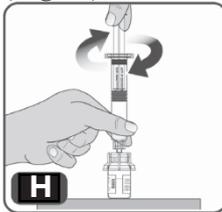
7. Rimuovere il cappuccio dalla siringa preriempita afferrando il corpo della siringa con una mano e usando l'altra mano per svitare il cappuccio (ruotare verso sinistra). **Non toccare la punta della siringa. Se il cappuccio è allentato o mancante, non usare la siringa (Fig. F).**



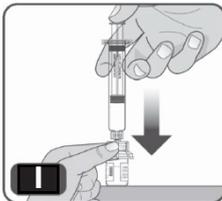
8. Tenere l'adattatore per i bordi e simultaneamente avvitare la siringa preriempita (ruotando verso destra) finché non si incontra resistenza. **Non stringere eccessivamente, poiché sarà necessario rimuovere la siringa in un momento successivo (Fig. G).**



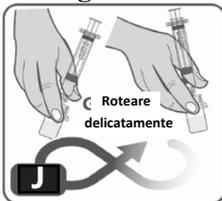
9. Reggere lo stantuffo della siringa afferrando l'estremità superiore allargata con una mano e il corpo della siringa con l'altra mano. Inserire lo stantuffo nella siringa, quindi avvitare (ruotando verso destra) in modo che lo stantuffo si fissi al tappo di gomma grigio della siringa (Fig. H).



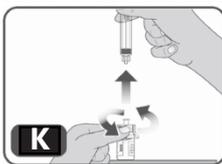
10. Abbassare molto lentamente lo stantuffo fino al fondo della siringa, in modo da trasferire tutto il liquido dalla siringa al flaconcino. **Non spingere troppo rapidamente poiché ciò può causare la formazione di schiuma in eccesso e aria nel flaconcino (Fig. I).**



11. Roteare o capovolgere delicatamente il flaconcino finché tutta la polvere non si sarà sciolta. **Non agitare il flaconcino per non creare schiuma e aria (Fig. J).**



12. Senza riprelevare medicinale nella siringa, svitare la siringa dall'adattatore per il flaconcino (ruotando verso sinistra) finché non si sarà completamente staccato. Non rimuovere l'adattatore dal flaconcino (Fig. K).



13. Prelevare il medicinale liquido dal/i flaconcino/i usando una siringa fornita dalla farmacia specializzata; la siringa deve avere una capacità sufficiente a contenere la dose prescritta.

Se per raggiungere la dose da somministrare è necessario usare più di un flaconcino, ripetere i passaggi precedenti con altri kit fino a ottenere la dose prevista.

Istruzioni per la somministrazione

Il medicinale deve essere somministrato entro 4 ore dalla ricostituzione.

Il medicinale può essere somministrato per infusione endovenosa in un arco di tempo non superiore a 2 minuti.

Istruzioni per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER <L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI> <L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI>**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali; ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Imballaggio esterno (1 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

Eptacog beta (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Eptacog beta (attivato) 1 mg/flaconcino (45 KUI/flaconcino), 1 mg/mL dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: arginina cloridrato, isoleucina, trisodio citrato diidrato, glicina, lisina cloridrato, polisorbato 80, acido cloridrico

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto della confezione:

1 flaconcino di polvere

1 siringa di solvente sterile

1 stantuffo

1 adattatore per flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per somministrazione unica.

Somministrare entro 4 ore dalla ricostituzione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu, 19ème Étage

92800 Puteaux

Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1664/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CEVENFACTA 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino di polvere (1 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog beta (attivato)
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mg

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Siringa preriempita con solvente (1,1 mL)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente sterile per CEVENFACTA 1 mg
acqua per preparazioni iniettabili
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Imballaggio esterno (2 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

Eptacog beta (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Eptacog beta (attivato) 2 mg/flaconcino (90 KUI/flaconcino), 1 mg/mL dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: arginina cloridrato, isoleucina, trisodio citrato diidrato, glicina, lisina cloridrato, polisorbato 80, acido cloridrico

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto della confezione:

1 flaconcino di polvere

1 siringa di solvente sterile

1 stantuffo

1 adattatore per flaconcino.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per somministrazione unica.

Somministrare entro 4 ore dalla ricostituzione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu, 19ème Étage

92800 Puteaux

Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1664/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CEVENFACTA 2 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino di polvere (2 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog beta (attivato)
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mg

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Siringa preriempita con solvente (2,2 mL)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per CEVENFACTA 2 mg
acqua per preparazioni iniettabili
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2,2 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Imballaggio esterno (5 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile

Eptacog beta (attivato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Eptacog beta (attivato) 5 mg/flaconcino (225 KUI/flaconcino), 1 mg/mL dopo ricostituzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere: arginina cloridrato, isoleucina, trisodio citrato diidrato, glicina, lisina cloridrato, polisorbato 80, acido cloridrico

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Contenuto della confezione:

1 flaconcino di polvere

1 siringa di solvente sterile

1 stantuffo

1 adattatore per flaconcino.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Per somministrazione unica.

Somministrare entro 4 ore dalla ricostituzione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usò endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1664/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CEVENFACTA 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Flaconcino di polvere (5 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog beta (attivato)
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Siringa preriempita con solvente (5,5 mL)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per CEVENFACTA 5 mg
Acqua per preparazioni iniettabili
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5,2 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) polvere e solvente per soluzione iniettabile
Eptacog beta (attivato)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è CEVENFACTA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare CEVENFACTA
3. Come usare CEVENFACTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare CEVENFACTA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso di CEVENFACTA

1. Cos'è CEVENFACTA e a cosa serve

CEVENFACTA contiene il principio attivo eptacog beta (attivato), un fattore VIIa ricombinante della coagulazione umana (rhFVIIa).

CEVENFACTA è usato in adulti e adolescenti (a partire dai 12 anni di età) nati con emofilia A o B e che hanno sviluppato degli inibitori (anticorpi). È usato per:

- il trattamento di episodi di sanguinamento;
- la gestione del sanguinamento durante gli interventi chirurgici.

Come agisce CEVENFACTA

Questo medicinale agisce formando un coagulo di sangue nella sede del sanguinamento, quando i fattori di coagulazione dell'organismo non sono efficaci.

2. Cosa deve sapere prima di usare CEVENFACTA

NON usi CEVENFACTA

- se è allergico a eptacog beta (attivato) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è allergico al coniglio o alle proteine di coniglio.

Avvertenze e precauzioni

Prima del trattamento con CEVENFACTA, informi il medico se:

- soffre di aterosclerosi (malattia che causa il restringimento delle arterie), malattia coronarica (malattia del cuore dovuta al restringimento dei vasi che apportano sangue al cuore), malattia cerebrovascolare (malattia dei vasi che apportano sangue al cervello), lesione da schiacciamento, setticemia (una grave infezione del sangue) o formazione di coaguli;
- se ha una malattia al cuore, soffre di insufficienza cardiaca o ritmo cardiaco alterato;
- se ha avuto in passato coaguli di sangue nei polmoni o ha subito interventi al cuore;
- se ha avuto o ha qualsiasi altra malattia o condizione medica.

I pazienti con allergia nota alla caseina possono avere un maggiore rischio di sviluppare reazioni di ipersensibilità. In caso di segni o sintomi di ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto e bisogna rivolgersi immediatamente a un medico. I sintomi possono includere: orticaria (gonfiore con prurito sotto la pelle), prurito, eruzione cutanea, difficoltà respiratoria, gonfiore della bocca e della gola, sensazione di costrizione al petto, respiro sibilante, capogiro o svenimento e bassa pressione arteriosa.

Anche se non sono state osservate, con CEVENFACTA possono verificarsi le seguenti condizioni:

- coaguli di sangue nelle arterie del cuore (che possono causare infarto o angina), del cervello (che possono causare un ictus) o dei polmoni o nelle vene profonde del corpo. I sintomi possono includere: gonfiore e dolore a braccia, gambe o addome, dolore al torace, affanno, perdita di sensibilità o capacità di movimento, alterazione della coscienza o della capacità di parlare;
- ipersensibilità o reazioni anafilattiche, con sintomi come: orticaria (gonfiore con prurito sotto la pelle), prurito, eruzione cutanea, difficoltà a respirare, gonfiore della bocca e della gola, sensazione di costrizione al petto, respiro sibilante, capogiro o svenimento e bassa pressione arteriosa;
- inibitori (anticorpi) che possono causare problemi di sanguinamento.

Se ha una o più di queste condizioni, parli con il medico prima di usare CEVENFACTA.

È importante annotare il numero di lotto di CEVENFACTA che utilizza. Quindi ogni volta che usa una confezione nuova di CEVENFACTA, annoti la data e il numero di lotto (che trova sulla confezione, dopo la parola "Lotto") e conservi queste informazioni in un luogo sicuro.

Adolescenti

Le avvertenze e le precauzioni elencate si applicano sia agli adulti che agli adolescenti (a partire dai 12 anni di età).

Altri medicinali e CEVENFACTA

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Parli con il medico prima di usare CEVENFACTA se:

- sta assumendo o ha assunto di recente un altro fattore VII attivato o concentrati di complesso protrombinico attivato o non attivato,
- sta assumendo o ha assunto di recente il fattore XIII,

poiché la combinazione di questi medicinali con CEVENFACTA può aumentare il rischio di eventi tromboembolici (formazione di coaguli di sangue nelle vene).

Parli con il medico prima di usare CEVENFACTA insieme a questi medicinali.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo la somministrazione di CEVENFACTA possono verificarsi capogiri. Eviti di guidare veicoli o utilizzare macchinari quando ha questi sintomi.

CEVENFACTA contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per iniezione, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare CEVENFACTA

Il trattamento con questo medicinale deve essere avviato ed eseguito sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dell'emofilia e/o dei disturbi della coagulazione. CEVENFACTA è commercializzato in polvere, che deve essere sciolta nel solvente (ricostituzione) e iniettata in vena (iniezione endovenosa). Vedere le istruzioni per l'uso in fondo a questo foglio (paragrafo 7).

Quando autosomministrarsi il medicinale

Per iniettare un medicinale è necessario aver ricevuto un addestramento specifico. Non cerchi di eseguire l'iniezione su di sé, a meno che non le sia stato insegnato come fare da un operatore sanitario o presso il centro emofiliaco.

Molte persone che hanno sviluppato inibitori imparano ad eseguire l'iniezione da sole o con l'aiuto di un familiare: dopo l'addestramento, sarà necessario procurarsi dell'altra attrezzatura oltre al kit di CEVENFACTA, per poter trattare efficacemente gli episodi emorragici a casa. Si accerti di avere a disposizione tutta l'attrezzatura prima di iniziare a preparare il medicinale per l'iniezione. Questa attrezzatura aggiuntiva per l'iniezione le sarà fornita da un operatore sanitario (ad es. il farmacista o il centro emofiliaco).

CEVENFACTA può essere iniettato presso il centro emofiliaco, presso l'ambulatorio dell'operatore sanitario o a casa. Per un'adeguata gestione dell'emorragia, è importante iniziare il trattamento alla comparsa dei primi segni di emorragia.

Inizi il trattamento dell'emorragia con tempestività, se possibile entro 2 ore.

- In caso di emorragia lieve o moderata (ad es. a livello degli arti, dei muscoli superficiali, dei tessuti molli o delle mucose), dovrà somministrarsi da solo il trattamento appena possibile, idealmente a casa.
- In caso di emorragia grave (ad es, emorragia pericolosa per la vita o per l'arto [braccio o gamba], intracranica [all'interno della scatola cranica] o gastrointestinale), dovrà contattare il medico.

Generalmente le emorragie gravi sono trattate in ospedale e una prima dose di CEVENFACTA può essere somministrata mentre raggiunge l'ospedale.

Non prolunghi il trattamento oltre le 24 ore senza consultare il medico.

- Ogni volta che usa questo medicinale deve informare l'operatore sanitario di riferimento appena possibile.
- Se non ottiene il controllo dell'emorragia entro 24 ore, contatti immediatamente l'operatore sanitario di riferimento o si rivolga al pronto soccorso, poiché generalmente sarà necessaria un'assistenza ospedaliera.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere la guida nel paragrafo **Istruzioni per l'uso** in fondo a questo foglio illustrativo (paragrafo 7).

Inietti la soluzione per via endovenosa in un arco di tempo non superiore a 2 minuti.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Dose

L'operatore sanitario di riferimento le indicherà la dose di CEVENFACTA da usare e la tempistica, in base al peso corporeo, alle malattie di cui soffre e al tipo di emorragia.

Trattamento di episodi emorragici

Il trattamento con questo medicinale dovrà essere avviato non appena si verifica un evento emorragico.

Emorragia lieve e moderata

Negli episodi emorragici da lievi a moderati, il trattamento domiciliare non dovrà superare le 24 ore. Valutare la prosecuzione del trattamento domiciliare oltre le 24 ore solo dopo aver consultato il centro emofiliaco.

Emorragia grave

Se compaiono segni o sintomi di emorragia grave mentre è a casa, si rivolga immediatamente a un medico.

Per evitare ogni ritardo nel trattamento, può somministrarsi la dose iniziale mentre raggiunge il centro emofiliaco o l'ambulatorio dell'operatore sanitario.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio o le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione e le istruzioni per la somministrazione, vedere la guida nel paragrafo **Istruzioni per l'uso** in fondo a questo foglio illustrativo (paragrafo 7).

Se usa più CEVENFACTA di quanto deve

Se usa una dose eccessiva di CEVENFACTA, si rivolga immediatamente a un medico.

Se dimentica di usare CEVENFACTA

Se dimentica di usare CEVENFACTA, si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati comuni

(possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Capogiro
- Mal di testa
- Fastidio nel sito di iniezione
- Lividi nel sito dell'iniezione (ematoma)
- Aumento della temperatura corporea
- Ematoma post-procedurale
- Reazione correlata all'iniezione

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare CEVENFACTA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Ricostituire CEVENFACTA solo usando il materiale fornito nel kit.

Dopo la ricostituzione, il prodotto deve essere conservato nel flaconcino e somministrato entro 4 ore. Gettare la soluzione non utilizzata dopo 4 ore dalla ricostituzione.
Non usi questo medicinale se nota che la soluzione è torbida o contiene delle particelle dopo la miscelazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene CEVENFACTA

- Il principio attivo è il fattore VIIa ricombinante della coagulazione (eptacog beta [attivato]).
 - Gli altri componenti sono:
 - Polvere: arginina cloridrato, isoleucina, trisodio citrato diidrato, glicina, lisina cloridrato, polisorbato 80, acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH).
 - Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.
- Vedere paragrafo 2 "CEVENFACTA contiene sodio".

La polvere per soluzione iniettabile contiene: 1 mg/flaconcino (corrispondente a 45 KUI/flaconcino), 2 mg/flaconcino (corrispondenti a 90 KUI/flaconcino), 5 mg/flaconcino (corrispondenti a 225 KUI/flaconcino).

Dopo la ricostituzione, la concentrazione della soluzione è circa 1 mg/mL (45 KUI/mL) di eptacog beta (attivato). 1 KUI equivale a 1000 UI (Unità Internazionali).

Descrizione dell'aspetto di CEVENFACTA e contenuto della confezione

Il flaconcino di polvere contiene polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro; la siringa preriempita di solvente contiene soluzione limpida e incolore. La soluzione ricostituita deve essere da trasparente a leggermente opaca.

Ogni confezione di CEVENFACTA contiene:

- 1 flaconcino di vetro contenente polvere per soluzione iniettabile
- 1 adattatore sterile per flaconcino per la ricostituzione, munito di un filtro da 5 µm
- 1 siringa preriempita di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 stantuffo con arresto.

Confezioni: 1 mg (45 KUI), 2 mg (90 KUI) e 5 mg (225 KUI).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

ISTRUZIONI PER L'USO

LEGGERE ATTENTAMENTE LE SEGUENTI ISTRUZIONI PRIMA DI USARE CEVENFACTA

CEVENFACTA è fornito in polvere. Prima dell'iniezione la polvere deve essere sciolta nel suo solvente fornito nella siringa (ricostituzione). Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili. Una volta ricostituito, CEVENFACTA deve essere iniettato in una vena (solo per via endovenosa).

Questo kit contiene l'attrezzatura necessaria a ricostituire questo medicinale. Per iniettare il medicinale dopo la ricostituzione è necessaria anche dell'altra attrezzatura, che le sarà fornita da un operatore sanitario (ad es. il farmacista o il centro emofiliaco).

Il medico o l'infermiere insegneranno a lei o alla persona che si occupa di lei come ricostituire e iniettare CEVENFACTA. Non usi questo kit senza aver ricevuto adeguato addestramento da parte di un operatore sanitario o del centro emofiliaco.

Prepari e inietti il medicinale prestando molta attenzione alla pulizia e all'assenza di germi (tecnica asettica).

Il kit di CEVENFACTA contiene:

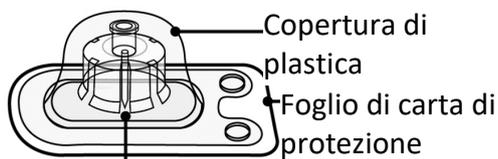
- 1 flaconcino di vetro contenente polvere per soluzione iniettabile
- 1 adattatore sterile per flaconcino per la ricostituzione, munito di filtro da 5 µm
- 1 siringa preriempita di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 stantuffo e arresto

Flaconcino di polvere



Adattatori per flaconcino* e imballaggio

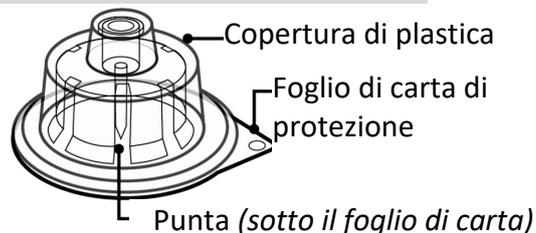
Adattatore per flaconcino da 1 mg e 2 mg



Cappuccio della siringa

(sotto il foglio di carta)

Adattatore per flaconcino da 5 mg

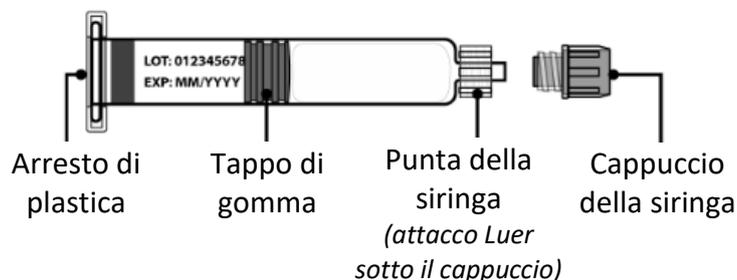


***NOTA. Il kit di CEVENFACTA contiene un solo adattatore per flaconcino.**

Stantuffo della siringa

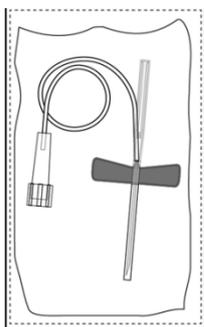


Siringa preriempita con solvente



Sarà inoltre necessario un set per infusione sterile (tubo e ago a farfalla), una siringa di plastica sterile, tamponi di alcool sterile e un contenitore per oggetti taglienti conforme alle norme e alle disposizioni locali in materia. **Questo materiale non è incluso nella confezione di CEVENFACTA** e sarà fornito da un operatore sanitario (ad es. il farmacista o il centro emofiliaco).

Set per infusione



Siringa di plastica



Tampone di alcool



Contenitore per oggetti taglienti



1) Predisposizione dell'attrezzatura e preparazione del flaconcino

- Prendere il numero di kit di CEVENFACTA necessari a raggiungere la dose prescritta, un set per infusione sterile (non fornito) e un tampone imbevuto di alcool (non fornito).

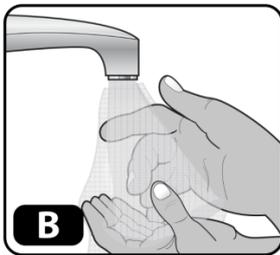
Non usare il kit se il sigillo antimanomissione è rotto o si sospetta che il kit possa essere contaminato. Usare invece un kit nuovo.

- Verificare la data di scadenza sul lato del kit (**Fig. A**).

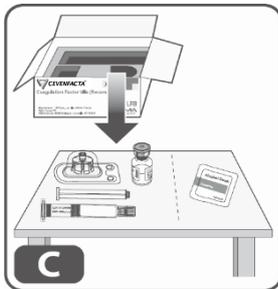
Non usare dopo la data di scadenza.



- Verificare il nome, la concentrazione e il colore della confezione, per accertare che contenga il prodotto corretto (la confezione da 1 mg è gialla, la confezione da 2 mg è verde, la confezione da 5 mg è viola).
- Preparare una superficie piana e pulita prima di iniziare la ricostituzione di CEVENFACTA.
- Lavarsi le mani con acqua e sapone e asciugarle con una salvietta pulita o lasciarle asciugare all'aria (**Fig. B**).



- Estrarre il contenuto di un kit e un tampone di alcool. Disporre gli oggetti sulla superficie pulita (**Fig. C**).



- Ispezionare tutto il contenuto del kit. Accertarsi che ogni flacone abbia una siringa del colore corrispondente.

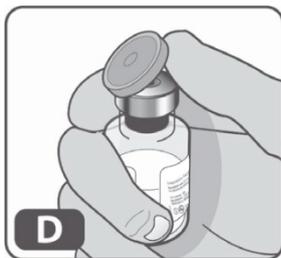
Non usare il contenuto del kit se è caduto o se si è danneggiato. Usare invece un kit nuovo.

- Se necessario, portare il flaconcino e la siringa preriempita a temperatura ambiente tenendoli fra le mani.

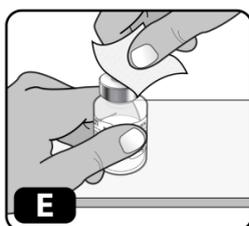
Non riscaldare il flaconcino e la siringa preriempita in nessun altro modo.

- Rimuovere il cappuccio di plastica dal flaconcino (**Fig. D**).

Se il cappuccio di plastica è allentato o mancante, non usare il flaconcino.



- Pulire il tappo di gomma con un tampone imbevuto di alcool (**Fig. E**) e lasciarlo asciugare all'aria per qualche secondo per fare in modo che sia il più possibile privo di germi.

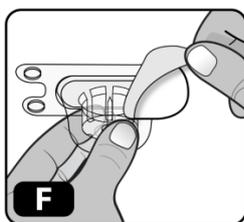


- Dopo la pulizia con l'alcool, **non toccare il tappo di gomma con le dita e non metterlo a contatto con altri oggetti** finché non si collega l'adattatore per il flaconcino, poiché ciò potrebbe causare il trasferimento di germi.

2) Inserimento dell'adattatore per flaconcino

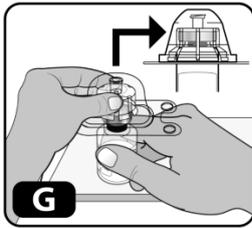
- Rimuovere il foglio di carta di protezione dalla copertura dell'adattatore (**Fig. F**).

Se il foglio di carta di protezione non è perfettamente sigillato o è rotto, non usare l'adattatore.

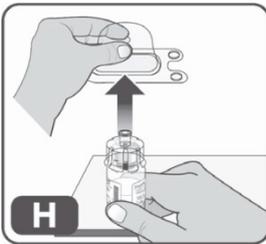


Non estrarre l'adattatore dalla copertura di plastica con le dita. Toccando la punta dell'adattatore, i germi presenti sulle dita potrebbero trasferirsi alla punta.

- Collocare il flaconcino su una superficie pulita e reggerlo con una mano; con l'altra mano tenere la copertura di plastica (con l'adattatore al suo interno) direttamente sopra il flaconcino, allineando la punta dell'adattatore con il centro del tappo di gomma grigio.
- Premere con decisione la copertura di plastica verso il basso in modo che la punta dell'adattatore attraversi il tappo di gomma (si potrà vedere o sentire lo scatto quando l'adattatore entra in posizione) (**Fig. G**).



- Premere delicatamente la copertura di plastica e sollevarla per rimuoverla dall'adattatore (**Fig. H**).



Non toccare la parte superiore dell'adattatore finché non si è rimossa la copertura di plastica, per evitare di trasferire su di esso i germi presenti sulle dita.

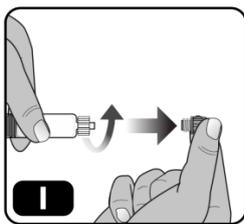
NOTA. L'adattatore del flaconcino da 5 mg potrebbe non essere del tutto piatto rispetto al flaconcino, ma è comunque perfettamente funzionante. Come spiegato in precedenza, il kit di CEVENFACTA contiene un solo adattatore per flaconcino, ovvero quello adatto al flaconcino incluso nel kit.

3) Fissaggio della siringa preriempita e inserimento dello stantuffo

- Rimuovere il cappuccio dalla siringa preriempita afferrando il corpo della siringa con una mano e svitando il cappuccio con l'altra mano (ruotare verso sinistra) (**Fig. I**).

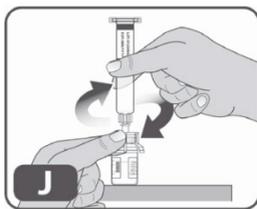
Non toccare la punta della siringa sotto al cappuccio per evitare di trasferirvi i germi presenti sulle dita.

Non usare la siringa preriempita se il cappuccio è allentato o mancante.

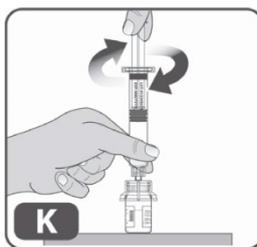


- Tenere l'adattatore per i bordi e simultaneamente avvitare la siringa preriempita (ruotando verso destra) alcune volte finché non si incontra resistenza (**Fig. J**).

Non stringere eccessivamente, poiché sarà necessario rimuovere la siringa in un momento successivo.



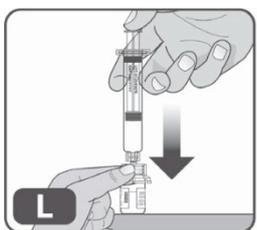
- Per inserire lo stantuffo nella siringa, reggere l'estremità superiore allargata dello stantuffo con una mano e il corpo della siringa con l'altra mano.
- Inserire lo stantuffo nella siringa, quindi avvitarlo (ruotando verso destra) in modo che lo stantuffo si fissi al tappo di gomma grigio della siringa (**Fig. K**).



4) Miscelazione del medicinale nel flaconcino

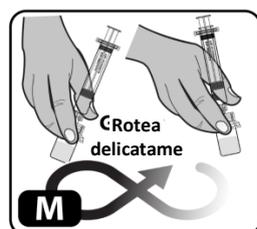
- Abbassare molto lentamente lo stantuffo fino al fondo della siringa, in modo da trasferire tutto il liquido dalla siringa al flaconcino (**Fig. L**).

Non spingere troppo rapidamente poiché ciò potrebbe causare la formazione di schiuma e aria in eccesso nel flaconcino.



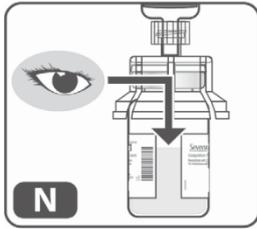
- Roteare o capovolgere delicatamente il flaconcino finché tutta la polvere non si sarà sciolta (**Fig. M**).

Non agitare il flaconcino per non creare schiuma e aria.



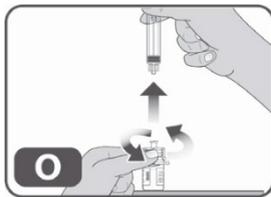
- Verificare visivamente la soluzione miscelata (**Fig. N**), che dovrà apparire da trasparente a leggermente opaca. Tutta la polvere deve essere disciolta e non devono essere presenti particelle nel liquido.

Non usare il medicinale se dopo la miscelazione il liquido presenta particelle o è torbido.
Ricominciare la procedura con un kit nuovo.



5) Rimozione della siringa vuota dall'adattatore del flaconcino

- Senza riprelevare medicinale nella siringa, svitare la siringa dall'adattatore per il flaconcino (ruotando verso sinistra) finché non è completamente staccata (**Fig. O**).



- Gettare la siringa vuota nel contenitore apposito per oggetti taglienti (**Fig. P**).

Non rimuovere l'adattatore del flaconcino.

Non toccare l'estremità Luer dell'adattatore, perché così facendo i germi presenti sulle dita si potrebbero trasferire all'adattatore.



6) Miscelazione di altri flaconcini e iniezione della dose

- Se per raggiungere la dose da somministrare è necessario usare più di un flaconcino, ripetere i passaggi precedenti con altri kit fino a ottenere la dose prevista.
- Prelevare il medicinale liquido dal/i flaconcino/i usando una siringa sterile fornita dalla farmacia; la siringa deve avere una capacità sufficiente a contenere la dose prescritta.

- CEVENFACTA deve essere somministrato entro 4 ore dalla ricostituzione (**Fig. Q**).

Se sono trascorse più di 4 ore dalla ricostituzione, il medicinale non deve essere usato.



- CEVENFACTA può essere somministrato iniettandolo in una vena in un arco di tempo non superiore a 2 minuti, secondo le istruzioni che ha fornito l'operatore sanitario.

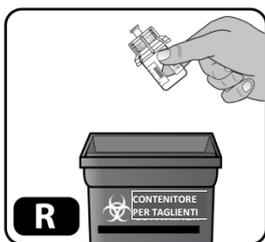
7) Smaltimento dei flaconcini di medicinale vuoti

- Dopo la ricostituzione e l'iniezione, smaltire in modo sicuro i flaconcini con l'adattatore inserito, la siringa dell'iniezione ed eventuale altro materiale di scarto, inserendo il tutto nel contenitore per oggetti taglienti (**Fig. R**).

Non gettare questo materiale nei rifiuti domestici.

Non separare il flaconcino e l'adattatore dopo lo smaltimento.

Non riutilizzare i componenti del kit.



Smaltire il contenitore per oggetti taglienti seguendo le norme e le disposizioni locali in materia.

Conservazione

CEVENFACTA è fornito in un kit da conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Non aprire il materiale contenuto nel kit finché non si è pronti a usarlo.

Non congelare né conservare le siringhe contenenti la soluzione CEVENFACTA ricostituita.

Evitare l'esposizione della soluzione CEVENFACTA ricostituita alla luce diretta.

Informazioni importanti

CEVENFACTA è solo per iniezione in vena (somministrazione endovenosa). Non iniettare in alcun altro modo, ad esempio sotto la pelle (via sottocutanea) o nel muscolo (via intramuscolare). In caso di problemi, rivolgersi al medico, all'infermiere o al farmacista.