

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) pó e solvente para solução injetável
CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) pó e solvente para solução injetável
CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de eptacog beta (ativado) (45 KUI/frasco para injetáveis) correspondente a uma concentração de aproximadamente 1 mg/ml (45 KUI/ml) quando reconstituído com 1,1 ml de água para preparações injetáveis.

CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 2 mg de eptacog beta (ativado) (90 KUI/frasco para injetáveis) correspondente a uma concentração de aproximadamente 1 mg/ml (45 KUI/ml) quando reconstituído com 2,2 ml de água para preparações injetáveis.

CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 5 mg de eptacog beta (ativado) (225 KUI/frasco para injetáveis) correspondente a uma concentração de aproximadamente 1 mg/ml (45 KUI/ml) quando reconstituído com 5,2 ml de água para preparações injetáveis.

A potência (UI) é determinada utilizando um teste de coagulação. 1 KUI corresponde a 1 000 UI (Unidades Internacionais).

Eptacog beta (ativado) é o fator VIIa de coagulação recombinante (rFVIIa) com uma massa molecular de aproximadamente 50 000 Daltons, produzido a partir de leite de coelhos por tecnologia do ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó liofilizado branco a esbranquiçado.
Solvente: solução límpida e incolor.

A solução tem aproximadamente um pH 6. A osmolalidade é de aproximadamente 290 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

CEVENFACTA é indicado para utilização em adultos e adolescentes (com 12 anos ou mais de idade) no tratamento de episódios hemorrágicos e na prevenção de hemorragias em cirurgia ou em procedimentos invasivos nos seguintes grupos de doentes:

- em doentes com hemofilia hereditária com uma resposta elevada a inibidores aos fatores de coagulação VIII ou IX >5 Unidades Bethesda (UB);
- em doentes com hemofilia hereditária com um baixo título de inibidores (UB <5), mas que se espera uma elevada resposta anamnésica ao fator VIII ou fator IX ou que se espera serem refratários ao aumento de dosagem de FVIII ou FIX.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia e/ou distúrbios hemorrágicos.

Posologia

A dose e duração do tratamento variam com o local e a gravidade da hemorragia ou o tipo de cirurgia/procedimento, da necessidade de hemostasia urgente, da frequência de administração e da resposta conhecida do doente a agentes de *bypass* contendo FVIIIa durante eventos hemorrágicos anteriores.

Os resultados de avaliação(ões) laboratorial(ais) da coagulação (tempo de protrombina (PT)/proporção normalizada internacional (INR, do inglês *Internacional Normalised Ratio*), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), atividade de coagulação do FVII (tempo de coagulação) (FVII:C)) não se correlacionam necessariamente ou prevêm a eficácia hemostática deste medicamento.

A dose, frequência e duração da terapêutica com CEVENFACTA deve basear-se na resposta clínica do doente e na avaliação da hemostasia.

Não foram determinadas doses máximas toleradas para este medicamento e não foram estudadas doses acumuladas superiores a 1 025 µg/kg.

Tratamento de episódios hemorrágicos

O tratamento com este medicamento tem de ser iniciado assim que ocorrer o evento hemorrágico.

A dose inicial recomendada tem de ser ajustada conforme os critérios apresentados no Quadro 1.

Para episódios hemorrágicos leves a moderados, a duração da terapêutica no domicílio não deve exceder 24 horas. Só após consulta com o centro de tratamento de hemofilia poderá ser considerado o tratamento continuado no domicílio.

Se ocorrerem sinais ou sintomas de hemorragia grave no domicílio, deve ser procurado cuidados médicos de imediato. Entretanto, para evitar qualquer atraso no tratamento, pode ser administrada uma dose inicial no domicílio.

Em qualquer situação, se não for atingida uma resposta hemostática adequada (por ex. nas primeiras 24 horas após a administração de CEVENFACTA para episódios hemorrágicos leves a moderados), devem ser consideradas terapêuticas alternativas.

Quadro 1: Posologia para o tratamento de episódios hemorrágicos

Tipo de hemorragia	Recomendação de regime posológico	Duração da terapêutica
---------------------------	--	-------------------------------

<p>Ligeira a moderada</p> <p>Articular, muscular superficial, tecidos moles e membranas mucosas.</p>	<p>75 µg/kg repetida a cada 3 horas até se atingir a hemostasia.</p> <p>ou</p> <p>Dose inicial de 225 µg/kg. Se a hemostasia não for atingida no prazo de 9 horas, podem ser administradas doses adicionais de 75 µg/kg a cada 3 horas, conforme necessário até à hemóstase.</p> <p>Na escolha da dose inicial deste medicamento, devem ser considerados os fatores seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A gravidade e o local da hemorragia e a necessidade de hemostasia urgente. • Frequência de administração • Resposta conhecida do doente a agentes de bypass contendo FVIII durante eventos hemorrágicos anteriores. 	<p>Continuar a terapêutica para suportar a cicatrização e impedir hemorragias recorrentes após a hemostasia para manter o tampão hemostático.</p> <p>O local e a gravidade da hemorragia deverão determinar a duração da terapêutica.</p>
<p>Grave</p> <p>Hemorragia com risco de vida ou de membro, iliopsoas e muscular profunda com comprometimento neurovascular, retroperitoneal, intracraniana ou gastrointestinal.</p>	<p>225 µg/kg inicialmente, seguida, se necessário, após 6 horas de 75 µg/kg a cada 2 horas até atingir a hemostasia.</p> <p>Dosagem posterior:</p> <p>Após conseguir a hemostasia, a decisão de dosagem deve basear-se na avaliação clínica e no tipo de hemorragia, tendo em conta as advertências e precauções relevantes (ver secção 4.4).</p>	<p>Continuar a terapêutica para suportar a cicatrização e impedir hemorragias recorrentes.</p> <p>O local e a gravidade da hemorragia e a utilização de outras terapêuticas procoagulantes deverão determinar a duração da terapêutica.</p>

A experiência em hemorragias graves no estudo clínico PerSept 1 foi limitada.

Prevenção de hemorragias durante cirurgias ou em procedimentos invasivos

A dosagem de CEVENFACTA para a prevenção de hemorragias durante cirurgias ou em procedimentos invasivos (procedimento perioperatório) é apresentada no Quadro 2.

Quadro 2: Dosagem para procedimento perioperatório de hemorragias

Tipo de procedimento cirúrgico	Recomendação de regime posológico	Duração da terapêutica
<p>Pequena cirurgia</p> <p>Incluindo extração dentária sem complicações, inserção de cateter central periférico, colocação de Porta-Cath, etc.</p>	<p>Dose inicial: 75 µg/kg imediatamente antes da cirurgia ou início de procedimento invasivo; a seguir</p> <p>Dosagens posteriores: 75 µg/kg a cada 2 horas durante as primeiras 48 horas a seguir à dose inicial.</p>	<p>A maioria dos procedimentos acessórios deve ser tratada durante 48 horas para conseguir a hemostasia.</p> <p>Este medicamento pode ser administrado com</p>

		frequência inferior a 2 horas e/ou durante menos de 48 horas, a critério do médico.
Grande cirurgia	<p>Doses pré-operatórias e operatórias: 200 µg/kg imediatamente antes da cirurgia, seguido de 75 µg/kg a cada 2 horas durante a cirurgia</p> <p>As doses seguintes pós-operatórias podem ser administradas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primeiras 48 horas: 75 µg/kg a cada 2 horas • Dias 3-4: 75 µg/kg a cada 2 a 4 horas • Dias 5-6: 75 µg/kg a cada 2 a 6 horas • Dias 7-10: 75 µg/kg a cada 2 a 8 horas • Dia 11 em diante: 75 µg/kg a cada 2 a 12 horas <p>A dose e o intervalo de dose podem ser ajustados pelo médico com base na avaliação clínica e resposta conhecida do doente a agentes de bypass contendo FVIIa.</p> <p>Após a cirurgia, CEVENFACTA (75 µg/kg) está também recomendado antes da remoção do dreno ou suturas ou fisioterapia.</p>	Este medicamento deve ser administrado durante, pelo menos, 5 dias pós-operatórios (120 horas) e durante o tempo necessário para conseguir a hemostasia e a cicatrização da ferida.

É importante um acompanhamento regular para deteção precoce de eventos hemorrágicos potenciais pós-operatórios que exijam ajuste do intervalo entre doses.

Populações especiais

O regime terapêutico em doentes idosos e em doentes com compromisso hepático ou renal ainda não foi estabelecido (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A eficácia de CEVENFACTA em crianças com < 12 anos de idade ainda não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Conforme as recomendações da Agência Europeia de Medicamentos, não existe utilização relevante do CEVENFACTA para o tratamento de hemofilia hereditária na população pediátrica do nascimento até aos 6 meses.

Modo de administração

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6. Administrar a solução sob a forma injeção em bolus por via intravenosa, durante 2 minutos no máximo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Hipersensibilidade a coelhos ou proteínas de coelhos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Trombose

Existe informação limitada sobre a segurança deste medicamento em doentes com antecedentes de doença tromboembólica arterial ou venosa, porque tais doentes foram excluídos dos estudos clínicos do CEVENFACTA. Essas reações foram reportadas em estudos clínicos e de vigilância pós-comercialização com eptacog alfa e aPCC/PCC (complexo de protrombina ativado ou não ativado).

Os seguintes doentes poderão correr risco acrescido de eventos tromboembólicos com a utilização deste medicamento:

- Antecedentes de hemofilia hereditária ou adquirida a receber tratamento concomitante com aPCC/PCC ou outros agentes hemostáticos (ver secção 4.5);
- Antecedentes de arteriosclerose, doença arterial coronária, doença cerebrovascular, lesão por esmagamento, septicemia ou tromboembolismo.

Os doentes que recebem este medicamento devem ser monitorizados para o desenvolvimento de sinais e sintomas de ativação do sistema de coagulação ou trombose. Perante a confirmação laboratorial de coagulação intravascular ou presença de trombose clínica, a dose deste medicamento deve ser reduzida ou o tratamento deve ser interrompido, conforme o estado do doente.

Reações de hipersensibilidade

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, com este medicamento. Os sintomas podem incluir erupção na pele, comichão e erupção na pele com comichão, dificuldades respiratórias, inchaço dos lábios ou garganta, pieira, tonturas ou sensação de desmaio e tensão arterial baixa. Em caso de reações de hipersensibilidade, os doentes devem interromper o tratamento e procurar imediatamente um médico.

Os doentes com hipersensibilidade conhecida baseada em IgE à caseína poderão apresentar um risco superior de reações de hipersensibilidade. Se ocorrerem sinais ou sintomas de hipersensibilidade, o tratamento deve ser interrompido. O tratamento posterior com este medicamento deve ser baseado numa avaliação completa dos riscos e benefícios.

Anticorpos neutralizantes

Podem se desenvolver anticorpos neutralizantes com a utilização deste medicamento. Se o tratamento com este medicamento não resultar em hemostasia adequada, deve suspeitar-se do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes como causa possível e, tal como clinicamente indicado, devem ser realizadas análises.

Foram observados anticorpos neutralizantes a outros produtos contendo fator VIIa em doentes com deficiência de fator VII, uma indicação não aprovada para eptacog beta (ativado).

Idosos

A segurança e eficácia deste medicamento ainda não foram estabelecidas em doentes idosos. Não existem dados disponíveis.

Doentes com compromisso hepático ou renal

A segurança e eficácia deste medicamento ainda não foram estabelecidas em doentes com compromisso hepático ou renal. Não existem dados disponíveis.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por solução injetável, o que quer dizer, basicamente, "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com este medicamento.

A experiência clínica com a utilização farmacológica de outros produtos contendo FVIIa indica um risco elevado de eventos trombóticos quando utilizados simultaneamente com concentrados de complexo protrombínico ativados (ver secção 4.4).

Com base num estudo não clínico com eptacog alfa também não é recomendado combinar rFVIIa e rFXIII. Não existem dados clínicos disponíveis sobre a interação entre rFVIIa e rFXIII.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de eptacog beta (ativado) em mulheres grávidas é inexistente.

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização deste medicamento durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o eptacog beta (ativado) é excretado no leite humano. Não foram realizados estudos para avaliar o impacto do eptacog beta (ativado) na produção de leite ou a sua presença no leite materno. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com CEVENFACTA tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos na fertilidade masculina. Não estão disponíveis dados sobre a fertilidade em seres humanos. Portanto, desconhece-se o efeito de eptacog beta (ativado) na fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A substância ativa eptacog beta (ativado) poderá alterar ligeiramente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Após a administração da substância ativa eptacog beta, poderão ocorrer tonturas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Um total de 103 doentes recebeu, pelo menos, uma dose de eptacog beta (ativado). A população de segurança global utilizada para a análise integrada (ver Quadro 3) compreendeu 75 doentes únicos, em quatro estudos clínicos, expostos a 3.418 soluções injetáveis, num total de 1.117 episódios de tratamento. As reações adversas mais frequentemente comunicadas foram o desconforto no local da injeção (1,3%), hematoma no local da injeção (1,3%), reação relativa à perfusão (1,3%), aumento de temperatura corporal (1,3%), tonturas (1,3%) e cefaleia (1,3%). Vinte e oito (28) outros doentes receberam uma dose por bolus intravenoso única de eptacog beta (ativado) num quinto estudo clínico (Estudo LFB-FVIIA-009-19): a seguir, apresenta-se um resumo dos dados de segurança do estudo LFB-FVIIA-009-19.

População pediátrica

Dos 75 doentes incluídos na análise integrada de segurança, 34 eram adolescentes e crianças: 13 (17%) com idade <6 anos, 15 (20%) com idade de 6 a menos de 12 anos e 6 (8%) com idade < 18 anos.

Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas sejam os mesmos que nos adultos.

Lista tabelada de reações adversas

Nesta secção, foram utilizadas as seguintes categorias de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada agrupamento por frequência.

A Tabela 3 indica as reações adversas.

Tabela 3: Reações adversas do conjunto de estudos clínicos

Classe de sistema de órgãos	Reações adversas (termo preferido)	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Frequentes
	Cefaleia	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Desconforto no local da injeção	Frequentes
	Hematoma no local da injeção	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de temperatura corporal	Frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Hematoma pós-procedimento	Frequentes
	Reação relacionada com a injeção	Frequentes

No estudo LFB-FVIIa-009-19, apenas foi avaliado um episódio de cefaleia ligeira (no grupo de 75 µg/kg) como relacionado com o eptacog beta (ativado) e foi resolvido no final do estudo. Não existiram EAG.

No geral, os dados de segurança do Estudo 009-19 não alteraram o perfil de segurança do CEVENFACTA acima descrito.

Descrição de reações adversas selecionadas

Imunogenicidade

Nos dados de segurança agrupados dos três estudos clínicos principais PerSept, 5 em 60 doentes apresentaram uma análise de despiste positiva para anticorpos anti-CEVENFACTA na referência (antes da exposição a este medicamento) e nas consultas de acompanhamento. Dois doentes apresentaram anticorpos anti-CEVENFACTA com análise adicional de confirmação para anticorpos anti-CEVENFACTA; estes foram confirmados como anticorpos não neutralizantes.

Nenhum doente desenvolveu anticorpos anti-proteína do leite de coelho durante o tratamento com este medicamento. Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de imunogenicidade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência de sobredosagem em estudos clínicos. O esquema posológico não deve ser intencionalmente aumentado acima das doses recomendadas, devido à ausência de informação sobre o risco adicional que pode estar associado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fatores de coagulação do sangue, código ATC: B02BD08

Mecanismo de ação

Em condições normais, o FVIIa é o fator iniciante da coagulação a seguir à interação com o fator tecidual (FT) na superfície celular. Quando o complexo é formado, ativa principalmente o fator X em fator Xa e o fator IX em fator IXa. A ativação do fator X em fator Xa inicia a via comum da cascata de coagulação, na qual a protrombina é convertida em trombina e depois converte o fibrinogénio em fibrina para formar um tampão hemostático, atingindo a formação de coágulo no local da hemorragia (hemostasia). Esta reação é amplificada diversas vezes na presença do fator VIII e fator IX.

Em doentes com hemofilia A ou B, as moléculas de fator VIII e de fator IX estão ausentes ou não funcionais, impedindo a amplificação da coagulação. Tal provoca hemorragias debilitantes que podem, por vezes, ameaçar a vida.

Nestes doentes, o FVIIa ativa a coagulação através do mecanismo natural "dependente de FT".

Todavia, as doses terapêuticas necessárias para atingir a hemostasia utilizando FVIIa são muito mais elevadas do que a concentração circulante normal de FVII(a). A presença destas doses supranaturais de FVIIa induz duas vias de coagulação adicionais.

Uma segunda via de coagulação "independente de FT" prossegue de forma semelhante ao modo de ação "dependente de FT" para a geração de FXa na superfície de plaquetas ativadas, sem necessidade de FT para ancorar o FVIIa na superfície celular e modificar a sua estrutura. Além disso, a utilização de doses elevadas de FVIIa também alivia a inibição natural e constante do FVIIa pelo zimógeno do FVII.

Numa terceira via, o FVIIa compete com a proteína C ativada (aPC) ligando-se ao recetor da proteína C endotelial (EPCR). O FVIIa modula assim a anticoagulação ao limitar a clivagem do Fator Va, o cofator FXa, pela aPC.

A combinação destas três vias permite ao FVIIa contornar a necessidade de FVIIIa ou FIXa para restaurar a hemostasia na sua ausência ou mesmo na presença de inibidores.

Efeitos farmacodinâmicos

As avaliações laboratoriais da coagulação não se correlacionam necessariamente ou prevêm a eficácia hemostática deste medicamento.

No estudo clínico da Fase 1b, este medicamento demonstrou um efeito farmacodinâmico dependente da dose e da concentração no sistema de coagulação, incluindo o encurtamento de TTPa e de TP e aumentando o ensaio de geração de trombina com plaquetas (TGT) e a firmeza máxima da coagulação (Tromboelastometria baseada em fibrina).

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia deste medicamento foi avaliada em três estudos clínicos de fase 3, com um total de 60 doentes do sexo masculino com hemofilia A ou B hereditária com inibidores. A segurança deste medicamento foi avaliada nestes três estudos clínicos e também num estudo clínico de Fase 1b (15 doentes) e num estudo clínico adicional com avaliação farmacocinética como objetivo principal (28 doentes), num total de 103 doentes únicos do sexo masculino com hemofilia A ou B hereditária com inibidores.

Eficácia no tratamento de hemorragias em adultos e adolescentes:

O PerSept 1 foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, aberto, randomizado e cruzado de dois regimes terapêuticos iniciais. Os objetivos gerais deste estudo foram a avaliação da segurança e eficácia dos dois regimes terapêuticos do medicamento em toda a gama de gravidade de episódios hemorrágicos (ligeiros, moderados e graves) e avaliar a sua farmacocinética.

Conforme o protocolo do estudo, os doentes com idade ≥ 12 (até 75 anos inclusive) com hemofilia hereditária A ou B com inibidores de FVIII ou FIX (um teste de inibidor positivo UB limiar fixado em 5) deveriam ser incluídos.

Os doentes que preenchiam todos os critérios de inclusão foram aleatorizados para iniciar o estudo com o regime de tratamento com dose de 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ou 225 $\mu\text{g}/\text{kg}$ deste medicamento.

Vinte e sete doentes adultos e adolescentes (≥ 12 anos a menos de 65 anos de idade) foram incluídos e avaliados para o tratamento de 468 episódios hemorrágicos com uma mediana de 12 episódios hemorrágicos por doente.

Os resultados de uma análise proporcional de episódios hemorrágicos tratados com sucesso com uma resposta "boa" ou "excelente" (utilizando uma escala de classificação de quatro pontos), independentemente da gravidade, às 12 horas após a administração inicial deste medicamento (parâmetro de avaliação de eficácia primário), sendo as respostas em falta tratadas como falhas são fornecidos no Quadro 4.

Quadro 4: Proporção de episódios hemorrágicos com resposta "Boa" ou "Excelente", independentemente da gravidade, às 12 horas após a administração inicial de CEVENFACTA (população tratada) - Respostas em falta tratadas como falhas – Estudo PerSept 1

	Regime terapêutico inicial na altura do episódio hemorrágico		Geral (N=27)
	75 µg/kg (N=25)	225 µg/kg (N=25)	
Número de episódios hemorrágicos	252	216	468
Número de sucessos	204 (81,0%)	195 (90,3%)	399 (85,3%)
Número de falhas	48 (19,0%)	21 (9,7%)	69 (14,7%)
Proporção de sucessos [IC de 95%]	0,810 [0,709, 0,910]	0,903 [0,829, 0,977]	0,853 [0,770, 0,935]
valor de p ¹	<0,001	<0,001	<0,001

Abreviatura: IC = Intervalo de confiança.

Observações: Tabela estratificada por regime terapêutico real na altura do episódio hemorrágico. Os doentes que completaram a fase A sem quaisquer problemas de segurança iniciaram a fase B do tratamento no mesmo regime de tratamento com CEVENFACTA a que foram aleatorizados na fase A (75 µg/kg ou 225 µg/kg). Posteriormente, o doente foi passado para o regime de tratamento alternado de 12 em 12 semanas até ao final do estudo.

¹ valor de p do teste de aproximação normal unilateral de $H_0: p \leq 0,55$, onde p é a verdadeira proporção de episódios hemorrágicos tratados com sucesso às 12 horas, com ajuste para a correlação entre os episódios hemorrágicos de um determinado doente. O teste foi conduzido ao nível 0,0125 (ajustado de 0,025 para 0,0125 para ter em conta a multiplicidade de testes).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Programa para avaliação de eficácia do fator recombinante sete por estudos clínicos prospetivo).

Além disso, às 24 horas, a maioria dos episódios hemorrágicos foi relatada com uma avaliação "boa" ou "excelente"; a resposta foi de 96,7% [93,3%, 100%] e 99,5% [98,6%, 100%] com os regimes de 75 µg/kg e 225 µg/kg, respetivamente. O tempo médio para atingir uma avaliação "boa" ou "excelente" pelo doente para um episódio hemorrágico foi de 5,98 horas para o regime terapêutico de 75 µg/kg e 3 horas para o regime terapêutico de 225 µg/kg.

No que respeita ao consumo de medicamentos, foi necessária uma mediana de 1 e 2 soluções injetáveis para tratar um episódio hemorrágico com o regime de 225 e 75 µg/kg, respetivamente.

O PerSept 2 foi um estudo de Fase 3, global, multicêntrico, aberto, randomizado e cruzado de dois regimes terapêuticos iniciais. Os objetivos gerais deste estudo foram a avaliação da segurança e eficácia dos dois regimes terapêuticos do medicamento em toda a gama de gravidade de episódios hemorrágicos (ligeiros, moderados e graves) e avaliar a sua farmacocinética. O estudo incluiu doentes com idade ≥ 12 com hemofilia hereditária A ou B com inibidores de FVIII ou FIX (um teste de inibidor positivo UB limiar fixado em 5).

Os doentes que preenchiam todos os critérios de inclusão foram aleatorizados para iniciar o estudo com ou 75 µg/kg ou 225 µg/kg deste medicamento.

Vinte e cinco crianças (11,3 anos a menos de 12 anos de idade) foram incluídas e avaliadas para o tratamento de 549 episódios hemorrágicos com uma mediana de 17 episódios hemorrágicos por doente.

Os resultados de uma análise proporcional de episódios hemorrágicos tratados com sucesso com uma resposta "boa" ou "excelente" (utilizando uma escala de classificação de quatro pontos), independentemente da gravidade, às 12 horas após a administração inicial deste medicamento (parâmetro de avaliação de eficácia primário), com respostas em falta tratadas como falhas, são fornecidos no Quadro 5.

Quadro 5: Proporção de episódios hemorrágicos com resposta "Boa" ou "Excelente", independentemente da gravidade, às 12 horas após a administração inicial de CEVENFACTA (população tratada) - Estudo PerSept 2

	Regime terapêutico inicial na altura do episódio hemorrágico		Geral (N=25)
	75 µg/kg (N=23)	225 µg/kg (N=24)	
Número de episódios hemorrágicos	239	310	549
Número de sucessos	158 (66,1%)	190 (61,3%)	348 (63,4%)
Número de falhas	79 (33,1%)	114 (36,8%)	193 (35,2%)
Proporção de sucessos [IC de 95%]	0,661 [0,530, 0,792]	0,613 [0,487, 0,739]	0,634 [0,517, 0,751]
valor de p ¹	0,048	0,164	0,080

Abreviatura: IC = Intervalo de confiança.

Observações: Tabela estratificada por regime terapêutico real na altura do episódio hemorrágico. Os doentes que completaram a fase A sem quaisquer problemas de segurança iniciaram a fase B do tratamento no mesmo regime de tratamento com a que foram aleatorizados na fase A (75 µg/kg ou 225 µg/kg). Posteriormente, o doente foi passado para o regime de tratamento alternado de 12 em 12 semanas até ao final do estudo.

¹ valor de p do teste de aproximação normal unilateral de $H_0: p \leq 0,55$, onde p é a verdadeira proporção de episódios hemorrágicos leves/moderados/gravos tratados com sucesso às 12 horas, com ajuste para a correlação entre os episódios hemorrágicos de um determinado doente. O teste foi conduzido ao nível 0,0125 (ajustado de 0,025 para 0,0125 para ter em conta a multiplicidade de testes).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Programa para avaliação de eficácia do fator recombinante sete por estudos clínicos prospetivo)

Os resultados de eficácia são considerados inconclusivos no PerSept 2: o parâmetro de avaliação da eficácia primário não foi cumprido (ou seja, os critérios de desempenho objetivos (OPC) não foram excedidos). Ver secção 4.2.

Eficácia na prevenção de hemorragias em cirurgia e procedimentos invasivos:

O PerSept 3 foi um estudo de fase 3, multicêntrico, aberto, de braço único que avaliou a segurança e eficácia deste medicamento em doentes com idades ≥ 6 meses a ≤ 75 anos, com hemofilia A ou B com inibidores de FVIII ou FIX (um teste de inibidor positivo UB limiar fixado em 5) que tinham agendado um procedimento cirúrgico ou outro procedimento invasivo eletivo. Doze doentes foram incluídos no estudo (6 no grupo de pequena cirurgia e 6 no grupo de grande cirurgia).

Para um procedimento cirúrgico/invasivo importante, o tratamento foi administrado com uma dose inicial de 200 µg/kg numa injeção intravenosa em bolus de ≤ 2 minutos imediatamente antes da incisão cirúrgica ou do início do procedimento invasivo. Para uma pequena cirurgia/procedimento invasivo eletivo, este medicamento foi administrado com uma dose inicial de 75 µg/kg numa injeção intravenosa em bolus de ≤ 2 minutos imediatamente antes da incisão cirúrgica ou do início de um procedimento invasivo. Tanto para as pequenas como grandes cirurgias, a administração foi repetida não mais frequentemente do que a cada 2 horas numa dose de 75 µg/kg durante e após o procedimento cirúrgico/invasivo. A duração média da exposição foi de 18 dias (grandes cirurgias) e 2,2 dias (pequenas cirurgias).

O parâmetro de avaliação da eficácia primário foi a percentagem de procedimentos cirúrgicos ou outros procedimentos invasivos com uma resposta "boa" ou "excelente" ao tratamento 48 (± 4) horas após a última administração deste medicamento, conforme avaliado pelo investigador. Esta avaliação baseou-se na totalidade das avaliações realizadas no doente em cada momento, tendo também em consideração a avaliação hemostática intraoperatória pelo cirurgião, o número de (intervenções para) episódios hemorrágicos, derrames, transfusões de sangue, e a quantidade de medicamento utilizado. A análise primária baseou-se em avaliações presentes.

Seis doentes adultos (até 56 anos) e 6 pediátricos (1 adolescente (14 anos) e 5 crianças (2 a 9 anos)) receberam este medicamento para um total de 12 procedimentos invasivos, dos quais 6 grandes e 6 pequenos. Quatro doentes com participação anterior no PerSept 1 (2 doentes) e PerSept 2 (2 doentes) foram incluídos no PerSept 3.

Dos 12 procedimentos cirúrgicos realizados, 9 (81,8%) procedimentos foram comunicados pelo investigador como tendo sido tratados com sucesso (resposta "boa" ou "excelente") às 48 horas após a última administração deste medicamento, 2 (18,2%) foram falhas de tratamento (resposta "pobre") e 1 avaliação esteve em falta devido à interrupção do estudo (retirada do consentimento) antes da avaliação às 48 horas.

As 2 falhas no tratamento (resposta "pobre") pertenciam ao grupo de grande cirurgia. A resposta de um deles foi registada como "pobre" devido à interrupção do estudo devido a um TEAE que levou à morte (hematoma pós-procedimento no prazo de 2 dias após a última dose deste medicamento com tratamento de resgate anti-hemorrágica no prazo de 52 horas após a última dose deste medicamento): tratava-se de um doente com hematoma pós-procedimento 1 dia após a administração do medicamento, depois, 3 dias após a administração, hemorragia gastrointestinal grave e anemia grave por perda de sangue, levando à morte no mesmo dia. A hemorragia gastrointestinal e a anemia hemorrágica foram inicialmente relatadas como improvavelmente relacionadas e foram, posteriormente atualizadas, como sendo provavelmente relacionadas com o medicamento pelo investigador. Finalmente, na sequência da reavaliação independente da Comissão de Monitorização de Dados (DMC) e do Promotor, a avaliação da causalidade foi considerada como "não relacionada". A outra falha no tratamento exigiu tratamento de resgate no 7º dia pós-operatório, após o qual foi determinado como sendo falha no tratamento.

O efeito hemostático intraoperatório foi classificado como "excelente" ou "bom" para todas as 12 pequenas e grandes cirurgias. A média estimada da perda de sangue real intraoperatória foi inferior à média da perda de sangue máxima prevista (para um doente sem doença hemorrágica submetido ao mesmo procedimento) tanto para pequena cirurgia (2,3 ml para intraoperatório real e 4,2 ml para máximo previsto) como para grandes cirurgias (270,0 ml e 350,0 ml, respetivamente).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A avaliação farmacocinética foi realizada no estudo clínico LFB-FVIIA-009-19 em 28 doentes com hemofilia A, com ou sem inibidores de FVIII (idade média 37,2 (mediana de 15,1 (intervalo 19-70 anos)) que receberam uma dose única de eptacog beta (ativado) (75 µg/kg ou 225 µg/kg).

Este medicamento apresentou um perfil farmacocinético comparável a outros produtos rhFVIIa com um aumento dos níveis de plasma pouco tempo após a injeção, seguido de uma curva descendente exponencial da concentração máxima para regressar à referência aproximadamente 8-12 horas após a administração.

Os dados foram analisados utilizando a análise não compartimental (NCA). Os resultados da análise farmacocinética após uma única administração intravenosa em bolus de 75 µg/kg ou 225 µg/kg deste medicamento em 28 doentes adultos são apresentados no Quadro 6.

Quadro 6: Parâmetros farmacocinéticos de CEVENFACTA (média geométrica [CV%]) em adultos

Parâmetro (média geométrica CV%)	C _{max} (ng/ml)	Depuração (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}= concentração plasmática máxima; AUC_{0-inf} = Área sob a curva da hora 0 ao infinito; t_{1/2}= Semivida terminal; V_d= Volume de distribuição

A análise não compartimental mostrou proporcionalidade aproximada da dose entre 75 µg/kg e 225 µg/kg de eptacog beta (ativado), com a média geométrica AUC_{0-inf} e C_{max} a aumentarem 3,5- e 3,4- vezes, respetivamente, para o incremento de dose de 3,0 vezes.

É de notar que se observou uma maior exposição (AUC e C_{max}) para aumentar o peso corporal (especialmente relevante para indivíduos obesos) para uma ou outra das doses disponíveis (75µg/kg e 225µg/kg). Reconhece-se que os dados neste subgrupo são atualmente limitados, mas as recomendações de potencial dosagem serão actualizadas assim que se disponha de dados suficientes.

Existem poucos dados farmacocinéticos nos idosos: 3 doentes idosos, do estudo PK LFB-FVIIA-009-19, foram incluídos nos estudos clínicos, 1 com 70 anos, no braço de dose única intravenosa de 75 µg/kg e 2 (o mais velho com 67 anos) no braço de dose única intravenosa de 225 µg/kg.

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos tanto em doentes com compromisso renal e hepático.

Não foram realizados estudos clínicos com este medicamento para avaliar o equilíbrio de massa. Ainda assim, espera-se que o metabolismo ocorra via proteólise no fígado e que a excreção ocorra na urina e nas fezes (aminoácidos) com base na literatura disponível.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Todos os resultados nos programas de segurança pré-clínica foram relacionados com o efeito farmacológico do FVIIa recombinante.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Hidrocloreto de arginina
Isoleucina
Citrato trissódico dihidratado
Glicina
Cloridrato de lisina
Polissorbato 80
Cloreto de sódio (para ajuste de pH)

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a reconstituição, o produto tem de ser guardado no frasco para injetáveis e administrado no prazo de 4 horas. Qualquer solução não utilizada tem de ser descartada 4 horas após a reconstituição.

Para mais informação e instruções de reconstituição, consultar a secção 6.6.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Para as condições de conservação do medicamento após a reconstituição, ver a secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para administração

Cada embalagem contém:

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) pó e solvente para solução injetável

- 1 frasco para injetáveis com pó (1 mg) para solução injetável,
- 1 adaptador para o frasco para injetáveis para reconstituição equipado com um filtro de 5 µm,
- 1 seringas pré- cheia de água para preparações injetáveis (1,1 ml),
- 1 haste do êmbolo e dispositivo de segurança.

CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) pó e solvente para solução injetável

- 1 frasco para injetáveis com pó (2 mg) para solução injetável,
- 1 adaptador para o frasco para injetáveis para reconstituição equipado com um filtro de 5 µm,
- 1 seringa pré-cheia de água para preparações injetáveis (2,2 ml),
- 1 haste do êmbolo e dispositivo de segurança.

CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) pó e solvente para solução injetável

- 1 frasco para injetáveis com pó (5 mg) para solução injetável,
- 1 adaptador para o frasco para injetáveis para reconstituição equipado com um filtro de 5 µm,
- 1 seringa pré-cheia de água para preparações injetáveis (5,2 ml),
- 1 haste do êmbolo e dispositivo de segurança.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

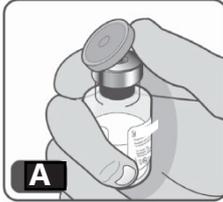
Após a reconstituição com o material fornecido, a solução tem o aspeto de um fluido transparente límpido ou ligeiramente turvo sem partículas estranhas.

O medicamento reconstituído deverá ser inspecionado visualmente quanto a partículas em suspensão antes da administração. Não utilizar soluções turvas ou com depósitos.

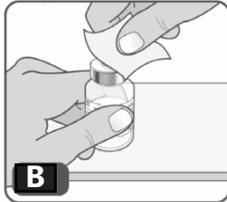
Instruções de reconstituição

Para o procedimento de reconstituição, deve ser sempre utilizada a técnica asséptica e uma superfície de trabalho plana.

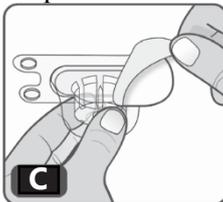
1. O frasco para injetáveis com o pó de CEVENFACTA e a seringa pré-cheia com o solvente devem estar à temperatura ambiente (entre 15 °C e 25 °C) no momento da reconstituição.
2. Retirar a tampa de plástico do frasco para injetáveis (**Fig. A**). Se a tampa estiver solta ou não existir, não utilizar o frasco para injetáveis.



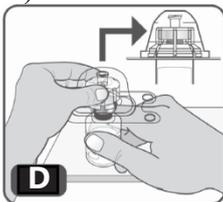
3. Limpe o bujãoa rolha de borracha do frasco com uma compressa com álcool. Deixe que o álcool seque. Após a limpeza com a compressa esterilizada com álcool, **não toque na rolha de borracha com os dedos e não deixe que toque qualquer outro objeto até inserir o adaptador para os frascos para injetáveis, dado que tal pode transferir bactérias (Fig. B).**



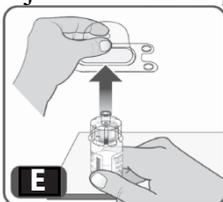
4. Abra a embalagem do adaptador do frasco para injetáveis retirando o papel de proteção, sem tocar no interior. Não retire o adaptador do frasco para injetáveis da embalagem. O espigão do adaptador deve alinhar-se com o meio da rolha de borracha cinzenta (**Fig. C**).



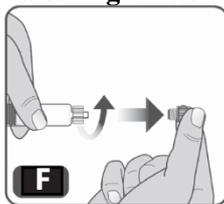
5. Vire a embalagem. Pressione firmemente para baixo para inserir completamente o espigão adaptador do frasco de injetáveis através da rolha de borracha do frasco para injetáveis (**Fig. D**).



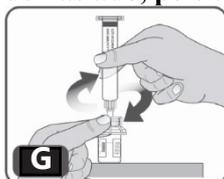
6. Pressione ligeiramente a tampa de plástico e levante para a retirar do adaptador do frasco para injetáveis. **Não toque no espigão exposto do adaptador do frasco para injetáveis (Fig. E).**



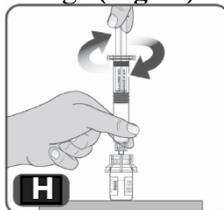
7. Retire a tampa da seringa pré-cheia, segurando o corpo da seringa com uma mão e utilizando a outra mão para desenroscar a tampa da seringa (virar para a esquerda). **Não toque na ponta da seringa. Não utilize a seringa pré-cheia se a tampa da seringa estiver em falta (Fig. F).**



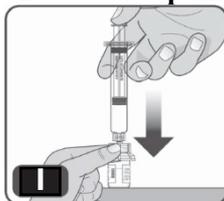
8. Segurando as extremidades do adaptador do frasco para injetáveis rode a seringa pré-cheia (vire para a direita) algumas voltas até começar a apertar. **Tenha cuidado para não apertar demasiado, pois terá de retirar a seringa mais tarde (Fig. G)**



9. Segure a haste de êmbolo pela extremidade superior larga numa mão e o corpo da seringa usando a outra mão. Insira a haste do êmbolo na seringa e, depois, aparafuse algumas voltas (vire para a direita) de modo a que o êmbolo fique preso à rolha de borracha cinzenta na seringa **(Fig. H).**



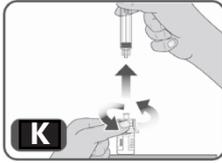
10. Empurre muito lentamente a haste do êmbolo para o fundo da seringa, para transferir todo o líquido da seringa para o frasco. **Não empurre demasiado depressa, pois pode resultar em excesso de espuma e ar no frasco (Fig. I).**



11. Rode o frasco suavemente ou role entre as mãos até que todo o pó seja dissolvido. **Não agite o frasco, pois isto cria espuma e ar (Fig. J).**



12. Sem retirar qualquer medicamento para dentro da seringa, desaperte a seringa do adaptador do frasco para injetáveis (rode para a esquerda) até que se solte completamente. Não retire o adaptador do frasco para injetáveis **(Fig. K).**



13. Retire o medicamento líquido do(s) frasco(s), utilizando uma seringa esterilizada fornecida pela sua farmácia, suficientemente grande para conter a dose prescrita.

Se a sua dose exigir mais do que um frasco, repita os passos acima com kits adicionais até ter atingido a dose necessária.

Instruções de administração

O medicamento tem de ser administrado no prazo de 4 horas após a reconstituição.
O medicamento pode ser administrado em 2 minutos ou menos como perfusão intravenosa.

Instruções de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO <DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL > <DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS>**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício- risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem (1 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) pó e solvente para solução injetável

eptacog beta (ativado)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

eptacog beta (ativado) 1 mg/frasco para injetáveis (45 KUI/frasco para injetáveis), 1 mg/ml após a reconstituição

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: Cloridrato de arginina, isoleucina, citrato trissódico di-hidratado, glicina, cloridrato de lisina, polissorbato 80, ácido clorídrico
Solvente: água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para injeção.

Cada embalagem contém:

1 frasco para injetáveis com pó,
1 seringa de solvente esterilizada,
1 haste do êmbolo,
1 adaptador para frascos para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.

Administrar no prazo de 4 horas da reconstituição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 30 °C.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1664/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

CEVENFACTA 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis com pó (1 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) pó e solvente para solução injetável

eptacog beta (ativado)

IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 mg

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Seringa pré-cheia com o solvente (1,1 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para CEVENFACTA 1 mg
Água para preparações injetáveis

IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,1 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem (2 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) pó e solvente para solução injetável
eptacog beta (ativado)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

eptacog beta (ativado) 2 mg/frasco para injetáveis (90 KUI/frasco), 1 mg/ml após a reconstituição

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: Cloridrato de arginina, isoleucina, citrato trissódico di-hidratado, glicina, cloridrato de lisina, polissorbato 80, ácido clorídrico
Solvente: água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para injeção.
Cada embalagem contém:
1 frasco para injetáveis com pó,
1 seringa de solvente esterilizada,
1 haste do êmbolo,
1 adaptador para frascos para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.
Administrar no prazo de 4 horas da reconstituição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 30 °C.

Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu 19ème Étage

92800 Puteaux

França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1664/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

CEVENFACTA 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis com pó (2 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) pó e solvente para solução injetável
eptacog beta (ativado)
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 mg

6. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Seringa pré-cheia com o solvente (2,2 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para CEVENFACTA 2 mg

Água para preparações injetáveis

IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,2 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem (5 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) pó e solvente para solução injetável

eptacog beta (ativado)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

eptacog beta (ativado) 5 mg/frasco para injetáveis (225 KUI/frasco), 1 mg/ml após a reconstituição

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó: Cloridrato de arginina, isoleucina, citrato trissódico di-hidratado, glicina, cloridrato de lisina, polissorbato 80, ácido clorídrico

Solvente: água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para injeção.

Cada embalagem contém:

1 frasco para injetáveis com pó,

1 seringa de solvente esterilizada,

1 haste do êmbolo,

1 adaptador para frascos para injetáveis.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração única.

Administrar no prazo de 4 horas da reconstituição.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar abaixo de 30 °C.
Não congelar.
Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1664/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

CEVENFACTA 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis com pó (5 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) pó e solvente para solução injetável
eptacog beta (ativado)

IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 mg

6. OUTROS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Seringa pré-cheia com o solvente (5,5 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para CEVENFACTA 5 mg
Água para preparações injetáveis

IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5,2 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

CEVENFACTA 1 mg (45 KUI) pó e solvente para solução injetável
CEVENFACTA 2 mg (90 KUI) pó e solvente para solução injetável
CEVENFACTA 5 mg (225 KUI) pó e solvente para solução injetável
eptacog beta (ativado)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é CEVENFACTA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar CEVENFACTA
3. Como utilizar CEVENFACTA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar CEVENFACTA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. CEVENFACTA Instruções de utilização.

1. O que é CEVENFACTA e para que é utilizado

CEVENFACTA contém a substância ativa eptacog beta (ativado), o Fator VIIa de coagulação recombinante FatorVIIa (rhFVIIa).

CEVENFACTA é utilizada em adultos e adolescentes (com 12 anos ou mais de idade) que nasceram com hemofilia A ou B e desenvolveram inibidores (anticorpos). É utilizado para:

- tratamento de episódios hemorrágicos,
- tratamento de hemorragias durante cirurgias.

Como funciona CEVENFACTA

Este medicamento funciona ao fazer coagular o sangue no local da hemorragia quando os fatores de coagulação do corpo não funcionam.

2. O que precisa de saber antes de utilizar CEVENFACTA

Não utilizar CEVENFACTA

- se tem alergia a eptacog beta (ativado) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- se tem alergia a coelho ou proteínas de coelho.

Advertências e precauções

Antes do tratamento com CEVENFACTA, informe o seu médico:

- Se tem antecedentes de aterosclerose (quando as suas artérias são estreitadas pela doença), doença arterial coronária (doença cardíaca devido ao estreitamento dos vasos sanguíneos que abastecem o

- coração), doença cerebrovascular (doença dos vasos sanguíneos que abastecem o cérebro), uma lesão por esmagamento, septicemia (infecção grave do sangue) ou coágulos sanguíneos;
- Se tem doença cardíaca, insuficiência cardíaca, ritmos cardíacos anormais;
 - Se já teve coágulos pulmonares (pulmões) ou foi submetido a cirurgia cardíaca;
 - Se tem ou teve qualquer outra condição médica.

Os doentes com hipersensibilidade conhecida à caseína poderão apresentar um risco superior de reações de hipersensibilidade. Caso ocorram sinais ou sintomas de hipersensibilidade, o tratamento deve ser interrompido e deve procurar atenção médica imediata. Os sintomas podem incluir erupção na pele (inchaços prurientes subcutâneos), comichão e erupção na pele com comichão, dificuldades respiratórias, inchaço dos lábios ou garganta, pieira, tonturas ou sensação de desmaio e tensão arterial baixa.

Embora as seguintes condições não tenham sido observadas com CEVENFACTA, poderão ocorrer:

- Coágulos de sangue em artérias no coração (que podem conduzir a um ataque de coração ou a angina), no cérebro (que podem conduzir a uma trombose) ou nos pulmões ou veias profundas. Os sintomas podem incluir inchaço e dor nos braços, pernas ou abdómen, dor torácica, falta de ar, perda de sensibilidade ou movimento e alteração da consciência ou da fala.
- Reações de hipersensibilidade ou anafiláticas. Os sintomas podem incluir erupção na pele (inchaços prurientes subcutâneos), comichão e erupção na pele com comichão, dificuldades respiratórias, inchaço dos lábios ou garganta, pieira, tonturas ou sensação de desmaio e tensão arterial baixa.
- Inibidores (anticorpos) que podem causar problemas hemorrágicos.

Se alguma destas situações se aplicar a si, fale com o seu médico antes de utilizar CEVENFACTA.

É importante manter um registo do número de lote do seu CEVENFACTA. Assim, sempre que receber uma nova embalagem de CEVENFACTA, anote a data e o número do lote (na embalagem após Lot) e mantenha esta informação num local seguro.

Adolescentes

As advertências e precauções aplicam-se a adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais).

Outros medicamentos e CEVENFACTA

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Deverá falar com o seu médico antes de utilizar CEVENFACTA se

- está a tomar ou tomou recentemente outro Fator VII ativado, ou concentrados de complexo de protrombina ativados ou não ativados,
- está a tomar ou tomou recentemente Fator XIII,

uma vez que a combinação destes medicamentos com CEVENFACTA pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos (formação de coágulos de sangue nas veias).

Deverá falar com o seu médico antes de utilizar CEVENFACTA com estes medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Após a administração do CEVENFACTA poderão ocorrer tonturas. Tem de evitar conduzir ou utilizar máquinas enquanto durar este sintoma.

CEVENFACTA contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por injeção, o que quer dizer, basicamente, "isento de sódio".

3. Como utilizar CEVENFACTA

O tratamento com este medicamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento da hemofilia e/ou doenças hemorrágicas.

CEVENFACTA é apresentado sob a forma de pó que deve ser preparado (reconstituído) com o solvente e administrado numa veia (injeção intravenosa). Consulte o guia de instruções de uso no final deste folheto (secção 7)

Quando deve tratar-se a si próprio

A injeção de medicamentos requer uma formação especial. Não tente injetar-se a si mesmo, a menos que tenha sido ensinado pelo seu prestador de cuidados de saúde ou centro de tratamento de hemofilia.

Muitas pessoas com inibidores aprendem a injetar-se a si mesmas ou injetar-se com a ajuda de um membro da família: uma vez formado, necessitará de equipamento de preparação injetável adicionais juntamente com o seu kit CEVENFACTA para que possa tratar com sucesso os seus episódios de hemorragia ao domicílio. Assegure que tem todo o equipamento de preparação injetável necessário antes de preparar o medicamento para injeção. Este equipamento para preparações injetáveis será disponibilizado pelo prestador de cuidados de saúde (p. ex., o seu farmacêutico ou centro de de tratamento de hemofilia).

CEVENFACTA pode ser administrado num centro de tratamento de hemofilia, no consultório do seu médico, ou em casa. O tratamento ao primeiro sinal de uma hemorragia é importante.

Comece o tratamento de uma hemorragia o mais cedo possível, de preferência dentro de um período de 2 horas.

- Nos casos de hemorragia ligeira ou moderada (por ex. articular, muscular superficial, tecidos moles e membranas mucosas), deve tratar-se o mais cedo possível, de preferência no domicílio.
- Em caso de hemorragia grave (por ex., hemorragia com risco de vida ou de membro [braço ou perna], intracraniana [no interior do crânio] ou gastrointestinal [no estômago ou intestino]), deve contactar o seu médico.

Geralmente, as hemorragias graves são tratadas no hospital e uma dose de CEVENFACTA pode ser dada a caminho do hospital.

Não se trate a si próprio durante mais de 24 horas sem consultar o seu médico.

- Cada vez que utilizar este medicamento, informe o seu prestador de cuidados de saúde o mais rapidamente possível.
- Se a hemorragia não for controlada em 24 horas, contacte o seu médico ou os serviços de urgência imediatamente. Geralmente, irá necessitar de tratamento hospitalar.

Para instruções sobre reconstituição do medicamento antes da administração, siga o guia de **instruções de utilização** no final deste folheto (secção 7).

Injetar a solução na sua veia, durante 2 minutos no máximo.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Dose

O seu prestador de cuidados de saúde dir-lhe-á quanto CEVENFACTA utilizar e quando utilizar este medicamento com base no seu peso, condição e tipo de hemorragia.

Tratamento de episódios hemorrágicos

O tratamento com este medicamento deve ser iniciado assim que ocorrer o evento hemorrágico.

Hemorragia ligeira a moderada:

Para episódios hemorrágicos leves a moderados, o tratamento no domicílio não deve durar mais de 24 horas. Continuar o tratamento no domicílio depois de 24 horas só pode ser considerado após consulta com o centro de tratamento de hemofilia.

Hemorragia grave:

Deve procurar cuidados médicos imediatos se ocorrerem sinais ou sintomas de hemorragia grave em casa.

Pode ser administrada uma dose inicial durante o percurso para o centro de tratamento de hemofilia o consultório médico para evitar qualquer atraso no tratamento.

Utilize este medicamento exatamente como está descrito neste folheto, ou de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Modo de administração

Para instruções sobre reconstituição do medicamento antes da administração e instruções para administração, siga o guia de **instruções de utilização** no final deste folheto (secção 7).

Se utilizar mais CEVENFACTA do que deveria

Se injetou demasiado CEVENFACTA, consulte imediatamente o médico.

Caso se tenha esquecido de utilizar CEVENFACTA,

Caso se tenha esquecido de utilizar CEVENFACTA, fale com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários frequentes

(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Tonturas
- Cefaleia
- Desconforto no local da injeção
- Hematoma no local da injeção
- Subida da temperatura corporal
- Hematoma pós-procedimento
- Reação relacionada com a injeção

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar CEVENFACTA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar abaixo de 30 °C.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Para reconstituir CEVENFACTA, utilize apenas o material fornecido no kit.

Após a reconstituição, o produto tem de ser guardado no frasco para injetáveis e administrado no prazo de 4 horas.

Qualquer solução não utilizada tem de ser descartada 4 horas após a reconstituição.

Não utilize este medicamento se verificar que o líquido possui partículas ou está turvo após a mistura.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

O que contém CEVENFACTA

- A substância ativa é o fator VIIa de coagulação recombinante (eptacog beta (ativado)).
 - Os outros excipientes são:
 - Pó: Cloridrato de arginina, isoleucina, citrato trissódico di-hidratado, glicina, cloridrato de lisina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste de pH).
 - Solvente: água para preparações injetáveis.
- Consultar a seção 2 "CEVENFACTA contém sódio".

O pó para a solução injetável contém: 1 mg/frasco para injetáveis (correspondente a 45 KUI/frasco para injetáveis), 2 mg/frasco para injetáveis (correspondente a 90 KUI/frasco para injetáveis), 5 mg/frasco para injetáveis (correspondente a 225 KUI/frasco para injetáveis).

Após reconstituição, a concentração da solução é aproximadamente 1 mg/ml (45 KUI/ ml) de eptacog beta (ativado). 1 KUI corresponde a 1000 UI (Unidades Internacionais).

Qual o aspeto de CEVENFACTA e conteúdo da embalagem

O frasco de pó contém um pó liofilizado branco a esbranquiçado e a seringa pré-cheia de solvente contém uma solução transparente e incolor. A solução reconstituída deve ser de transparente a levemente opaca.

Cada embalagem de CEVENFACTA contém:

- 1 frasco para injetáveis com pó para solução injetável,
- 1 adaptador para o frasco para injetáveis para reconstituição equipado com um filtro de 5 µm,
- 1 seringa pré- cheia de água para preparações injetáveis,
- 1 haste do êmbolo e dispositivo de segurança.

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

+33 1 69 82 70 10

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO:

LEIA ATENTAMENTE ESTAS INSTRUÇÕES ANTES DE UTILIZAR CEVENFACTA

CEVENFACTA é fornecido sob a forma de um pó. Antes da injeção, tem que ser preparado (reconstituído) com o solvente fornecido na seringa. O solvente é água para preparações injetáveis. CEVENFACTA reconstituído tem de ser injetado na sua veia (injeção intravenosa apenas).

Este kit fornece o equipamento necessário para reconstituir este medicamento. São necessários materiais adicionais para injectar o medicamento após a sua reconstituição. Estes materiais serão fornecidos pelo seu profissional de saúde (p. ex., o seu farmacêutico ou centro de tratamento de hemofilia).

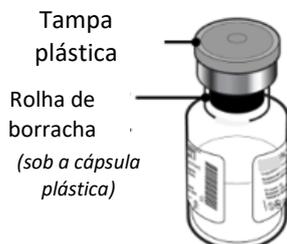
O seu médico ou enfermeiro irá demonstrar a si e ao seu prestador de cuidados como preparar e administrar o CEVENFACTA na primeira vez que este for utilizado. Não utilize este kit sem o seu médico ou centro de tratamento de hemofilia lhe terem dado a formação adequada.

Use uma técnica asséptica limpa e sem bactérias ao preparar e injetar o medicamento.

O seu kit CEVENFACTA contém:

- 1 frasco para injetáveis com pó para solução injetável
- 1 adaptador para o frasco para injetáveis para reconstituição equipado com um filtro de 5 µm
- 1 seringa pré-cheia de água para preparações injetáveis
- 1 haste do êmbolo e dispositivo de segurança

Frasco com pó

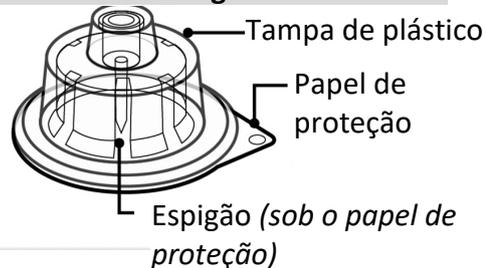


Adaptador para os frascos para injetáveis* e embalagem

Adaptador para os frascos para injetáveis de 1 mg e 2 mg



Adaptador para frascos para injetáveis de 5 mg

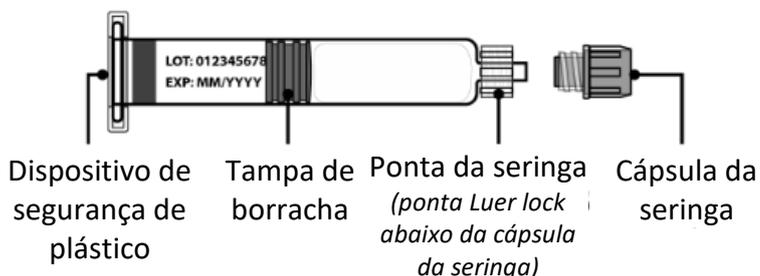


***OBSERVAÇÃO: O seu kit de CEVENFACTA apenas conterá um adaptador para os frascos para injetáveis.**

Haste do êmbolo da seringa

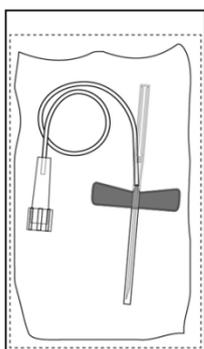


Seringa pré-carregada com solvente



Também irá precisar de um kit de preparação injetável estéril (tubos e agulha *butterfly*, seringa de plástico estéril, compressas com álcool esterilizadas e um contentor para cortantes conforme a legislação aplicável. **Estes materiais não se encontram incluídos na embalagem de CEVENFACTA.** Estes materiais adicionais serão disponibilizados pelo seu profissional de cuidados de saúde (p. ex., o seu farmacêutico ou centro de tratamento de hemofilia).

Conjunto de perfusão



Seringa de plástico



Compressas com álcool



Contentor de cortantes



1) Recolha os elementos e prepare o frasco para injetáveis

- Retire o número de kits CEVENFACTA de que necessita para cumprir a dose prescrita, um conjunto de preparação injetável estéril (não fornecido) e uma compressa com álcool (não fornecida).

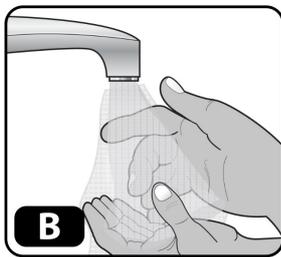
Não utilize o kit se o selo inviolável tiver sido partido ou se suspeitar que o kit está contaminado. Neste caso, utilize um kit novo.

- Verifique o prazo de validade na lateral da embalagem (**Fig. A**).

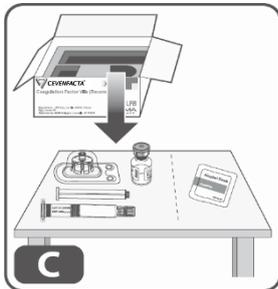
Não utilizar após o prazo de validade.



- Verifique o nome, dosagem e cor da embalagem, para se certificar de que contém o medicamento certo (a embalagem de 1 mg é amarela, a embalagem de 2 mg é verde e a embalagem de 5 mg é roxa).
- Limpe uma superfície plana antes de iniciar a reconstituição do CEVENFACTA.
- Lave as mãos com água e sabão e seque utilizando uma toalha limpa ou seque ao ar (**Fig. B**).



- Retire o conteúdo de um kit e uma compressa esterilizada com álcool. Coloque os elementos numa superfície de trabalho limpa (**Fig. C**).



- Verifique todo o conteúdo do kit. Assegure que cada frasco para injetáveis possui a seringa da cor correspondente.

Não utilize o material caso tenha caído ou esteja danificado. Neste caso, utilize um kit novo.

- Se ainda não estiverem, deixe que o frasco para injetáveis e a seringa pré-cheia atinjam a temperatura ambiente. Isso pode ser feito mantendo o frasco para injetáveis e a seringa nas mãos até os sentir à mesma temperatura das suas mãos.

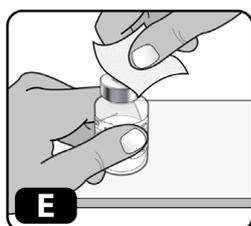
Não aqueça o frasco para injetáveis e a seringa pré-cheia de qualquer outra forma.

- Retirar a tampa plástica do frasco para injetáveis (**Fig. D**).

Se a tampa plástica estiver solta ou não existir, não utilize o frasco para injetáveis.



- Limpe a rolha de borracha com uma compressa esterilizada com álcool (**Fig. E**) e deixe secar ao ar durante alguns segundos, para garantir que fica o mais livre possível de bactérias.

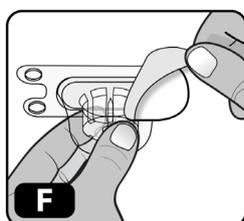


- Após a limpeza com a compressa esterilizada com álcool, **não toque na rolha de borracha com os dedos e não deixe que toque qualquer outro objeto** até inserir o adaptador para os frascos para injetáveis, dado que tal pode transferir bactérias.

2) Inserção do adaptador para os frascos para injetáveis

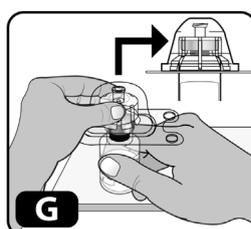
- Retire o papel de proteção da embalagem do adaptador para os frascos para injetáveis (**Fig. F**).

Se o papel de proteção não estiver completamente colocado ou se estiver rasgado, não utilize o adaptador para os frascos para injetáveis.

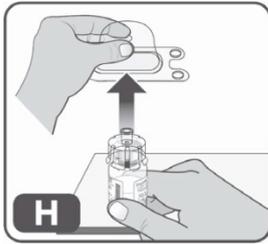


Não tire o adaptador do frasco para injetáveis para fora da tampa de proteção com os dedos. Se tocar no espigão do adaptador para os frascos para injetáveis, pode transferir bactérias a partir dos seus dedos para o espigão.

- Coloque o frasco para injetáveis numa superfície plana limpa e segure com uma mão. Utilize a outra mão para segurar a tampa de plástico (com o adaptador do frasco para injetáveis no interior) diretamente sobre o frasco para injetáveis e alinhe o espigão do adaptador com o meio da rolha de borracha cinzenta.
- Pressione firmemente a tampa de plástico para baixo para que o espigão do adaptador do frasco para injetáveis parta através da rolha de borracha (pode ouvir/ver "estalar") (**Fig. G**).



- Pressione ligeiramente a tampa de plástico e levante para a retirar do adaptador do frasco para injetáveis (Fig. H).



Não toque na parte superior do adaptador do frasco para injetáveis após ter removido a tampa de plástico para evitar a transferência de bactérias a partir dos dedos.

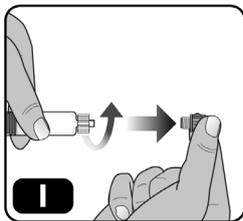
OBSERVAÇÃO: O adaptador do frasco para injetáveis de 5 mg pode não se encaixar totalmente no frasco para injetáveis, mas é totalmente funcional. Como mencionado anteriormente, o seu kit CEVENFACTA conterá apenas um adaptador para o frasco para injetáveis: o adequado para o frasco para injetáveis incluído no kit.

3) Fixe a seringa pré-cheia e coloque a haste do êmbolo

- Retire a tampa da seringa pré-cheia, segurando o corpo da seringa com uma mão e utilizando a outra mão para desenroscar a tampa da seringa (vire para a esquerda). (Fig. I).

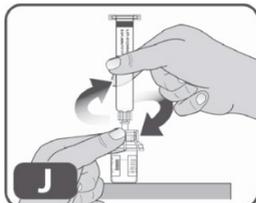
Não toque na ponta da seringa por baixo da tampa da seringa para evitar a transferência de bactérias dos dedos.

Não utilize a seringa pré-cheia se a tampa da seringa estiver em falta.

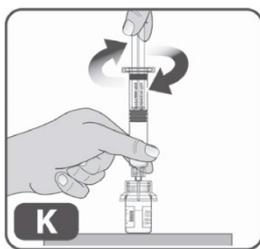


- Segure as extremidades do adaptador do frasco para injetáveis e rode a seringa pré-cheia (vire para a direita algumas voltas) até começar a apertar (Fig. J).

Tenha cuidado para não apertar demasiado, pois terá de retirar a seringa mais tarde.



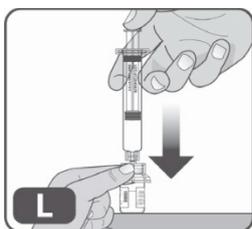
- Para fixar a haste de êmbolo à seringa, segure a extremidade superior larga da haste de êmbolo numa mão e o corpo da seringa na outra mão.
- Insira a haste do êmbolo na seringa e, depois, aparafuse algumas voltas (vire para a direita) de modo a que o êmbolo fique preso à rolha de borracha cinzenta na seringa (Fig. K).



4) Misture o medicamento no frasco para injetáveis

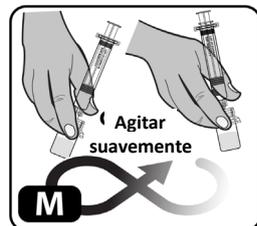
- Empurre muito lentamente a haste do êmbolo para o fundo da seringa, para transferir todo o líquido da seringa para o frasco para injetáveis (Fig. L).

Não empurre demasiado depressa, pois pode resultar em excesso de espuma e ar no frasco para injetáveis.



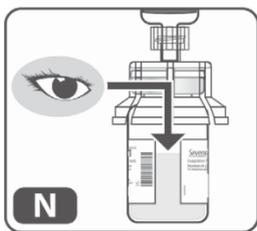
- Rode o frasco para injetáveis suavemente ou role entre as mãos até que todo o pó seja dissolvido (Fig. M).

Não agite o frasco para injetáveis, pois isto cria espuma e ar.



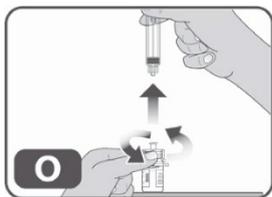
- Verifique a solução misturada (Fig. N). Deve ser transparente a levemente opaca. Todo o pó deve ser dissolvido, sem partículas a flutuar no líquido.

Não utilize este medicamento se verificar que o líquido possui partículas ou está turvo após a mistura. Comece novamente com um novo kit.



5) Retire a seringa vazia do adaptador do frasco para injetáveis

- Sem retirar qualquer medicamento para dentro da seringa, desaperte a seringa do adaptador do frasco para injetáveis (rode para a esquerda) até que se solte completamente (Fig. O).



- Descarte a seringa vazia para um recipiente para cortantes (**Fig. P**).

Não remova o adaptador para o frasco para injetáveis.

Não toque na ponta Luer Lock do adaptador para o frasco para injetáveis. Se tocar nesta ponta, pode transferir bactérias a partir dos dedos.



6) Misture o(s) frasco(s) para injetáveis adicional(is) e proceda à injeção da dose

- Se a sua dose exigir mais do que um frasco para injetáveis, repita os passos acima com kits adicionais até ter atingido a dose necessária.
- Retire o medicamento líquido do(s) frasco(s) para injetáveis, utilizando uma seringa esterilizada fornecida pela sua farmácia, suficientemente grande para conter a dose prescrita.
- CEVENFACTA tem de ser administrado no prazo de 4 horas após a reconstituição (**Fig. Q**).

Não utilize se tiverem decorrido mais de 4 horas desde a reconstituição.



- CEVENFACTA pode ser administrado como injeção numa veia em 2 minutos ou menos, de acordo com as instruções dadas pelo seu prestador de cuidados de saúde.

7) Descarte o(s) frasco(s) para injetáveis do medicamento

- Após reconstituição e injeção, eliminar em segurança o frasco para injetáveis com o adaptador do frasco para injetáveis, a seringa de injeção e quaisquer outros materiais residuais num recipiente de cortantes aprovado (**Fig. R**).

Não os deite fora com lixo doméstico.

Não desmonte o frasco para injetáveis e o adaptador para os frascos para injetáveis antes de os deitar fora.

Não reutilize quaisquer componentes do kit.



Cumpra os regulamentos e orientações locais aplicáveis para eliminação correta num recipiente para cortantes.

Armazenamento

O CEVENFACTA é fornecido num kit que deve ser guardado a uma temperatura inferior a 30 °C.

Não abra os componentes do kit até estar preparado para utilizá-los.

Não congele ou guarde seringas com a solução de CEVENFACTA reconstituída.

Evite a exposição da solução de CEVENFACTA reconstituída à luz do sol direta.

Informação importante

CEVENFACTA destina-se unicamente a injeção numa veia (administração intravenosa). Não pode injetar de qualquer outra forma, como sob a pele (por via subcutânea) ou num músculo (por via intramuscular).

Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.