

**ANEXO I**

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CEVENFACTA 1 mg (45 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable  
CEVENFACTA 2 mg (90 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable  
CEVENFACTA 5 mg (225 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### CEVENFACTA 1 mg (45 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 1 mg de eptacog beta (activado) (45 kIU/vial), lo que corresponde a una concentración aproximada de 1 mg/ml (45 kIU/ml) cuando se reconstituye con 1,1 ml de agua para preparaciones inyectables.

### CEVENFACTA 2 mg (90 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 2 mg de eptacog beta (activado) (90 kIU/vial), lo que corresponde a una concentración aproximada de 1 mg/ml (45 kIU/ml) cuando se reconstituye con 2,2 ml de agua para preparaciones inyectables.

### CEVENFACTA 5 mg (225 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 5 mg de eptacog beta (activado) (225 kIU/vial), lo que corresponde a una concentración aproximada de 1 mg/ml (45 kIU/ml) cuando se reconstituye con 5,2 ml de agua para preparaciones inyectables.

La potencia (UI) se determina mediante un ensayo de coagulación. 1 kIU es igual a 1 000 UI (Unidades internacionales).

Eptacog beta (activado) es un factor VIIa de coagulación recombinante (FVIIar) con una masa molecular de aproximadamente 50 000 daltons producido a partir de leche de conejo mediante una tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo liofilizado de blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

La solución tiene un pH de aproximadamente 6. La osmolalidad es aproximadamente 290 mOsm/kg.

## 4. DATOS CLÍNICOS

## 4.1 Indicaciones terapéuticas

CEVENFACTA está indicado en pacientes adultos y adolescentes (de 12 años o más) en el tratamiento de episodios de sangrado y en la prevención de sangrados en los siguientes grupos de pacientes, cuando se someten a cirugía o a un procedimiento invasivo.

- pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de alta respuesta a los factores de coagulación VIII o IX (es decir,  $\geq 5$  unidades Bethesda (UB)).
- pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de baja respuesta (UB  $<5$ ), pero que se espera o que tengan una respuesta anamnésica elevada a la administración de factor VIII o factor IX o bien que sean refractarios a una mayor dosis de FVIII o FIX.

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o de trastornos hemorrágicos.

### Posología

La posología y la duración del tratamiento dependen de la localización y la gravedad del sangrado y del tipo de cirugía /procedimiento, de la necesidad de hemostasia urgente, de la frecuencia de administración y de la respuesta conocida del paciente a agentes *bypass* que contienen FVIIa en episodios de sangrado previos.

Los resultados de los análisis de laboratorio de la coagulación (tiempo de protrombina (TP)/ratio normalizado internacional (RNI), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), actividad coagulante de factor FVII (tiempo de coagulación) (FVII:C)) no necesariamente predicen o se correlacionan con la eficacia hemostática de este medicamento.

La dosis, la frecuencia y la duración de la terapia con CEVENFACTA se debe basar en la respuesta clínica del paciente y en la evaluación de la hemostasia.

No se han establecido las dosis máximas toleradas para este medicamento ni se han estudiado las dosis diarias acumuladas superiores a 1 025  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

### *Tratamiento de los episodios de sangrado*

El tratamiento con este medicamento se debe iniciar tan pronto como se presente el episodio de sangrado.

La dosis de inicio recomendada se debe ajustar en función de los criterios proporcionados en la tabla p1.

La duración de la terapia a domicilio no debe exceder 24 horas en caso de episodios de sangrado de leves a moderados. El tratamiento a domicilio continuado solo se debe considerar después de una consulta en un centro de tratamiento de la hemofilia.

Si aparecen signos o síntomas de sangrado grave en el domicilio, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Entretanto, para evitar toda demora en el tratamiento, se puede administrar una dosis de inicio a domicilio.

En cualquier situación, si no se alcanza una respuesta hemostática adecuada (p. ej., en un plazo de 24 horas después de la primera administración de CEVENFACTA en caso de episodio de sangrado de leve a moderado), se deben considerar terapias alternativas.

**Tabla 1: posología para el tratamiento de episodios de sangrado**

Tipo de sangrado	Recomendación de pauta posológica	Duración del tratamiento
------------------	-----------------------------------	--------------------------

<p><b>Leve y moderado</b></p> <p>Articulación, músculo superficial, tejido blando y membranas mucosas.</p>	<p>75 µg/kg repetida cada 3 horas hasta lograr la hemostasia.</p> <p style="text-align: center;">o</p> <p>Dosis de inicio de 225 µg/kg. Si no se logra la hemostasia en un plazo de 9 horas, se pueden administrar dosis adicionales de 75 µg/kg cada 3 horas, según se necesite, para lograr la hemostasia.</p> <p>Para escoger la dosis de inicio de este medicamento, se deben considerar los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La gravedad y el lugar del sangrado, así como la necesidad de hemostasia urgente</li> <li>• Frecuencia de administración</li> <li>• Respuesta conocida del paciente a agentes <i>bypass</i> que contienen FVIIa en episodios de sangrado previos</li> </ul>	<p>Continuar la terapia para favorecer la cicatrización y prevenir las hemorragias recurrentes tras la hemostasia para mantener el tapón hemostático.</p> <p>El lugar y la gravedad del sangrado deben determinar la duración del tratamiento.</p>
<p><b>Grave</b></p> <p>Hemorragia de los miembros o con riesgo vital, músculo iliopsoas o profundo con lesión neurovascular, retroperitoneo, intracraneal o gastrointestinal.</p>	<p>225 µg/kg inicialmente, seguida 6 horas más tarde, de ser necesario, de 75 µg/kg cada 2 horas hasta lograr la hemostasia.</p> <p>Dosis siguientes:</p> <p>Una vez lograda la hemostasia, se debe determinar la posología basándose en la evaluación clínica y en el tipo de sangrado, teniendo en cuenta las advertencias y precauciones relevantes (ver sección 4.4).</p>	<p>Continuar la terapia para favorecer la cicatrización y prevenir las hemorragias recurrentes.</p> <p>El lugar y la gravedad del sangrado y el uso de otros tratamientos procoagulantes deben determinar la duración del tratamiento.</p>

En el estudio clínico PerSept 1, la experiencia con sangrados graves fue limitada.

*Prevención de sangrados durante procedimientos quirúrgicos o invasivos*

En la tabla 2 se indica la posología de CEVENFACTA para la prevención de sangrados en intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos (manejo perioperatorio).

**Tabla 2: posología para el manejo perioperatorio de sangrados**

<b>Tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Recomendación de pauta posológica</b>	<b>Duración del tratamiento</b>
<p><b>Menor</b></p> <p>Incluyendo extracciones dentales sin complicaciones, inserción de catéter central de acceso periférico, colocación de puerto</p>	<p><b>Dosis inicial:</b> 75 µg/kg inmediatamente antes de la cirugía o de iniciar el procedimiento invasivo; después</p> <p><b>Dosis siguientes:</b> 75 µg/kg repetida cada 2 horas las primeras 48 horas tras la dosis inicial.</p>	<p>La mayoría de los procedimientos menores se deben tratar durante 48 horas para lograr la hemostasia.</p> <p>A discreción del médico, este medicamento se puede administrar con una frecuencia inferior a cada</p>

implantable (port-a-cath), etc.		2 horas y/o por menos de 48 horas.
<b>Mayor</b>	<p><b>Dosis preoperatorias y operatorias:</b> 200 µg/kg inmediatamente antes de la cirugía, seguida de 75 µg/kg cada 2 horas mientras dure la cirugía</p> <p><b>Pueden administrarse las siguientes dosis posoperatorias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primeras 48 horas: 75 µg/kg cada 2 horas</li> <li>• Días 3-4: 75 µg/kg cada 2 a 4 horas</li> <li>• Días 5-6: 75 µg/kg cada 2 a 6 horas</li> <li>• Días 7-10: 75 µg/kg cada 2 a 8 horas</li> <li>• Día 11 en adelante: 75 µg/kg cada 2 a 12 horas</li> </ul> <p>El profesional sanitario puede ajustar las dosis y los intervalos posológicos en función de la evaluación clínica y de la respuesta conocida del paciente a agentes <i>bypass</i> que contienen FVIIa.</p> <p>Después de la cirugía, también se recomienda CEVENFACTA (75 µg/kg) antes del drenaje, la retirada de los puntos o la fisioterapia.</p>	Este medicamento se debe administrar durante, al menos, 5 días posoperatorios (120 horas) y durante todo el tiempo necesario para lograr la hemostasia y favorecer la cicatrización de la herida.

El seguimiento estrecho es importante para detectar precozmente episodios de sangrado posoperatorios potenciales que puedan requerir un ajuste de los intervalos posológicos.

#### Población especial

Todavía no se ha establecido la pauta posológica en pacientes de edad avanzada y en pacientes con alteración renal o hepática (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la eficacia de CEVENFACTA en niños de <12 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

En consonancia con las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos, el uso de CEVENFACTA para el tratamiento de la hemofilia congénita en la población pediátrica desde el nacimiento hasta antes de los 6 meses no resulta pertinente.

#### Forma de administración

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Administrar la solución mediante una inyección intravenosa en bolo de 2 minutos o menos.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.  
Hipersensibilidad a los conejos o a las proteínas de conejo.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

### Trombosis

Existe poca información sobre la seguridad de este medicamento en pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa o arterial, ya que este tipo de pacientes fue excluido de los estudios clínicos con CEVENFACTA. Estas reacciones han sido descritas en estudios clínicos y en la vigilancia posterior a la comercialización con eptacog alfa y CCPa/CCP (complejo protrombínico activado y no activado).

Los siguientes pacientes pueden presentar un mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos con el uso de este medicamento:

- Antecedentes de hemofilia congénita o adquirida y que reciben un tratamiento concomitante con CCPa/CCP o con otros agentes hemostáticos (ver sección 4.5);
- Antecedentes de aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cerebrovascular, lesión por aplastamiento, septicemia o tromboembolismo.

Los pacientes que reciben este medicamento deben ser objeto de seguimiento para detectar el desarrollo de signos y síntomas de activación del sistema de coagulación o trombosis. En caso de confirmación de laboratorio de coagulación intravascular o presencia de trombosis clínica, se debe reducir la dosis de este medicamento o interrumpir el tratamiento, según la condición del paciente.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, con este medicamento. Los síntomas pueden incluir urticaria, picor, sarpullido, dificultad para respirar, hinchazón alrededor de la boca y la garganta, opresión en el pecho, sibilancias, mareos o desmayos y disminución de la presión arterial. En caso de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deben interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a la caseína mediada por IgE pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento. Todo tratamiento posterior con este medicamento se debe basar en una exhaustiva evaluación de los riesgos y beneficios.

### Anticuerpos neutralizantes

Se pueden producir anticuerpos neutralizantes con el uso de este medicamento. Si el tratamiento con este medicamento no provoca una hemostasia adecuada, se debe sospechar como posible causa el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y, si está clínicamente indicado, se debe hacer un análisis. Se han observado anticuerpos neutralizantes a otros productos que contienen FVIIa en pacientes con deficiencia congénita de FVII, una indicación no aprobada de eptacog beta (activado).

### Personas de edad avanzada

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes de edad avanzada. No se dispone de datos.

### Pacientes con alteración renal o hepática

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con alteración renal o hepática. No se dispone de datos.

### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección, lo que quiere decir que esencialmente es «libre de sodio».

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con este medicamento.

La experiencia clínica con el uso farmacológico de otros productos que contienen FVIIa indica un riesgo elevado de acontecimientos tromboticos cuando se usa simultáneamente con concentrados de complejo protrombínico activado (ver sección 4.4).

Basándose en un estudio preclínico con eptacog alfa, tampoco se recomienda combinar FVIIar y FXIIIr. No se dispone de datos clínicos sobre la interacción entre FVIIar y FXIIIr.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de eptacog beta (activado) en mujeres embarazadas.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de este medicamento durante el embarazo.

##### Lactancia

Se desconoce si eptacog beta (activado) se excreta con la leche materna. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de eptacog beta (activado) en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir o abstenerse a seguir el tratamiento con CEVENFACTA tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### Fertilidad

Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos en la fertilidad masculina. No se dispone de datos de fertilidad en seres humanos. Por lo tanto, se desconoce el efecto de eptacog beta (activado) en la fertilidad masculina y femenina.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia del principio activo eptacog beta (activado) sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse mareos tras la administración del principio activo eptacog beta (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Un total de 103 pacientes recibieron al menos una dosis de eptacog beta (activado). La población de seguridad global usada para el análisis integrado (ver el cuadro 3) incluyó 75 pacientes únicos, en cuatro estudios clínicos, expuestos a 3 418 inyecciones en un total de 1 117 episodios de tratamiento. Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia fueron molestia en el lugar de la inyección (1,3 %), hematoma en el lugar de la infusión (1,3 %), hematoma posoperatorio (1,3 %), reacción relacionada con la infusión (1,3 %), aumento de la temperatura corporal (1,3 %), mareos (1,3 %) y cefalea (1,3 %). Otros veintiocho (28) pacientes recibieron una dosis única en bolo intravenoso de eptacog beta (activado) en un quinto estudio clínico (estudio LFB-FVIIA-009-19). A continuación se presenta un resumen de los datos sobre seguridad del estudio LFB-FVIIA-009-19.

##### Población pediátrica

De los 75 pacientes incluidos en el análisis integrado de seguridad, 34 eran adolescentes y niños: 13 (17 %) tenían <6 años, 15 (20 %) tenían entre 6 y menos de 12 años y 6 (8 %) tenían < 18 años.

Se prevé que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos.

#### Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se utilizaron las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

En la tabla 3 se enumeran las reacciones adversas.

**Tabla 3: reacciones adversas en los estudios clínicos combinados**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones adversas (término preferido)</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos	Frecuente
	Cefalea	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Molestia en el lugar de la inyección	Frecuente
	Hematoma en el lugar de la inyección	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de la temperatura corporal	Frecuente
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	Hematoma posoperatorio	Frecuente
	Reacción relacionada con la inyección	Frecuente

En el estudio LFB-FVIIa-009-19, solo un episodio leve de cefalea (en el grupo de 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) se valoró como relacionado con eptacog beta (activado), el cual se resolvió al final del estudio. No hubo acontecimientos adversos graves.

En general, los datos sobre seguridad del estudio 009-19 no alteraron el perfil de seguridad de CEVENFACTA antes descrito.

#### Descripción de las reacciones adversas específicas

##### *Inmunogenicidad*

En los datos sobre seguridad agrupados de los tres estudios clínicos PerSept principales, 5 de los 60 pacientes arrojaron resultados positivos en las pruebas de detección de anticuerpos anti-CEVENFACTA en el periodo inicial (antes de la exposición a este medicamento) y en las visitas de seguimiento. Dos pacientes presentaron anticuerpos anti-CEVENFACTA transitorios en una prueba de confirmación adicional para anticuerpos anti-CEVENFACTA, los cuales, según se confirmó, eran no neutralizantes.

Ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos contra la proteína de leche de conejo durante el tratamiento con este medicamento. Sin embargo, al igual que con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No hay experiencias de sobredosis en los estudios clínicos. La pauta de dosificación no se debe aumentar de manera intencional más allá de las dosis recomendadas, dada la falta de información sobre el riesgo adicional que puede entrañar su uso.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Factores de coagulación sanguínea, código ATC: B02BD08

#### Mecanismo de acción

En condiciones normales, el FVIIa es el factor que inicia la coagulación tras su interacción con el factor tisular (FT) en la superficie celular. Una vez formado el complejo, se produce principalmente la activación del factor X a factor Xa y también del factor IX a factor IXa. La activación del factor X a factor Xa inicia la vía común de la cascada de la coagulación en la que la protrombina se activa a trombina y convierte luego el fibrinógeno en fibrina para formar un tapón hemostático, asegurando de ese modo la formación de un coágulo en el lugar de la hemorragia (hemostasia). Esta reacción se amplifica varias veces en presencia del factor VIII y del factor IX.

En los pacientes con hemofilia A o B, las moléculas del factor VIII y del factor IX no existen o no son funcionales, lo que impide la amplificación de la coagulación. Esto conduce a hemorragias debilitantes, que en ocasiones pueden suponer un riesgo para la vida del paciente.

En estos pacientes, el FVIIa activa la coagulación por medio del mecanismo natural «dependiente del FT». Sin embargo, las dosis terapéuticas necesarias para lograr la hemostasia mediante el FVIIa son mucho más elevadas que la concentración circulante normal de FVII(a). La presencia de estas dosis supranaturales de FVIIa induce dos vías adicionales de coagulación.

Una segunda vía de coagulación «independiente del FT» conduce de la misma forma que lo hace el modo de acción «dependiente del FT» a la generación de FXa en la superficie de las plaquetas activadas, sin necesidad de que el FT fije el FVIIa en la superficie celular y modifique su estructura. Además, el uso de altas dosis de FVIIa también supera la inhibición natural y constante del FVIIa por el zimógeno del FVII.

En una tercera vía, el FVIIa compite con la proteína C activada (PCa) uniéndose al receptor endotelial de la proteína C (EPCR). Así, el FVIIa modula a la baja la anticoagulación al limitar la escisión del factor Va, el cofactor del FXa, por la PCa.

La combinación de estas tres vías permite al FVIIa eludir la necesidad del FVIIIa o del FIXa, restaurando la hemostasia en su ausencia o incluso en presencia de inhibidores.

#### Efectos farmacodinámicos

Los análisis de laboratorio de la coagulación no necesariamente predicen o se correlacionan con la eficacia hemostática de este medicamento.

En el estudio clínico de fase Ib, este medicamento demostró un efecto farmacodinámico en el sistema de coagulación dependiente de la dosis y la concentración, incluyendo una disminución del TTPa y del TP y un aumento del ensayo de generación de trombina (EGT) con plaquetas y de la firmeza máxima del coágulo (Tromboelastometría basada en fibrina).

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de este medicamento se evaluó en tres estudios clínicos de fase III en un total de 60 pacientes de sexo masculino con hemofilia congénita A o B con inhibidores. La seguridad de este medicamento se evaluó en estos tres estudios clínicos, así como en el estudio de fase Ib (15 pacientes) y en un estudio clínico adicional cuyo objetivo primario era la evaluación farmacocinética (28 pacientes), en un total de 103 pacientes únicos de sexo masculino con hemofilia congénita A o B con inhibidores.

#### Eficacia en el tratamiento de sangrados en adultos y adolescentes:

PerSept 1 fue un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento, aleatorizado y cruzado, fase III de dos pautas de dosis inicial. Los objetivos generales de este estudio eran evaluar la seguridad y la eficacia de dos pautas de dosis del medicamento en las diferentes intensidades de los episodios de sangrado (leve, moderado y grave) y evaluar su farmacocinética. En conformidad con el protocolo del estudio, se incluyeron pacientes  $\geq 12$  años (hasta de 75 años inclusive) con hemofilia congénita A o B con inhibidores de FVIII o FIX (prueba de inhibidores positiva con umbral de UB fijado en 5). Los pacientes que cumplieron todos los criterios de entrada se asignaron de forma aleatoria para comenzar el estudio con el régimen de tratamiento de 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  o bien de 225  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de este medicamento.

Se incluyeron y evaluaron 27 pacientes adultos y adolescentes ( $\geq 12$  años a menos de 65 años) en el tratamiento de 468 episodios de sangrado, con una mediana de 12 episodios de sangrado por paciente.

En la tabla 4 se proporcionan los resultados de un análisis de la proporción de episodios de sangrado tratados con éxito con una respuesta «buena» o «excelente» (usando una escala de evaluación de cuatro puntos), independientemente de la gravedad, a 12 horas después de la administración inicial de este medicamento (variable principal de valoración). Las respuestas faltantes se trataron como fracasos.

**Tabla 4: proporción de episodios de sangrado con una respuesta «buena» o «excelente», independientemente de la gravedad, a 12 horas después de la administración inicial de CEVENFACTA (población tratada) en el estudio PerSept 1 (las respuestas faltantes se trataron como fracasos)**

	Pauta de dosis inicial en el momento del episodio de sangrado		Total (N=27)
	75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (N=25)	225 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (N=25)	
Número de episodios de sangrado	252	216	468
Número de éxitos	204 (81,2 %)	195 (90,3 %)	399 (85,3 %)
Número de fracasos	48 (19,0 %)	21 (9,7 %)	69 (14,7 %)
Proporción de éxito [IC del 95 %]	0,810 [0,709, 0,910]	0,903 [0,829, 0,977]	0,853 [0,770, 0,935]
p-valor <sup>1</sup>	<0,001	<0,001	<0,001

Abreviatura: IC = intervalo de confianza.

Notas: cuadro estratificado por pauta de dosis real en el momento del episodio de sangrado. Los pacientes que completaron la fase A sin ningún problema de seguridad empezaron la fase B del tratamiento con el mismo régimen de tratamiento de CEVENFACTA que les fue asignado de forma aleatoria en la fase A (75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  o bien 225  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). A continuación, el paciente se cruzó al régimen de tratamiento alternativo cada 12 semanas hasta el final del estudio.

<sup>1</sup> p-valor de un ensayo unilateral de aproximación normal de  $H_0: p \leq 0,55$ , donde p es la proporción real de episodios de sangrado tratados con éxito a 12 horas, con un ajuste para la correlación entre los episodios de sangrado para un paciente dado. El ensayo se realizó a un nivel de 0,0125 (ajustado de 0,025 a 0,0125 para considerar la multiplicidad de ensayos).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Programa para la evaluación de la eficacia del factor siete recombinante mediante ensayos clínicos prospectivos)

Además, a 24 horas, la mayoría de los episodios de sangrado se obtuvo una valoración «buena» o «excelente», obteniéndose una respuesta del 96,7 % [93,3 %, 100 %] y del 99,5 % [98,6 %, 100 %] con los regímenes de 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y 225  $\mu\text{g}/\text{kg}$  respectivamente. El tiempo mediano para alcanzar una valoración «buena» o «excelente» en un episodio de sangrado por parte del paciente fue de 5,98 horas con la pauta posológica de 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y de 3 horas con la pauta posológica de 225  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

En relación con el consumo de medicamento, se necesitó una mediana de 1 y 2 inyecciones para tratar un episodio de sangrado con el régimen de 225 y 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  respectivamente.

PerSept 2 fue un estudio internacional, multicéntrico, sin enmascaramiento, aleatorizado y cruzado, fase III de dos pautas de dosis inicial. Los objetivos generales de este estudio eran evaluar la seguridad y la eficacia de dos pautas de dosis del medicamento en las diferentes intensidades de los episodios de sangrado (leve, moderado y grave) y evaluar su farmacocinética. En el estudio se incluyeron pacientes

<12 años con hemofilia congénita A o B con inhibidores de FVIII o FIX (prueba de inhibidores positiva con umbral de UB fijado en 5).

Los pacientes que cumplieron todos los criterios de entrada se asignaron de forma aleatoria para comenzar el estudio con 75 µg/kg o bien con 225 µg/kg de este medicamento.

Se incluyeron y evaluaron 25 pacientes pediátricos (11,3 meses a <12 años) en el tratamiento de 549 episodios de sangrado, con una mediana de 17 episodios de sangrado por paciente.

En la tabla 5 se proporcionan los resultados de un análisis de la proporción de episodios de sangrado tratados con éxito con una respuesta «buena» o «excelente» (usando una escala de evaluación de cuatro puntos), independientemente de la gravedad, a 12 horas después de la administración inicial de este medicamento (variable principal de valoración). Las respuestas faltantes se trataron como fracasos.

**Tabla 5: proporción de episodios de sangrado con una respuesta «buena» o «excelente», independientemente de la gravedad, a 12 horas después de la administración inicial de CEVENFACTA (población tratada) en el estudio PerSept 2**

	Pauta de dosis inicial en el momento del episodio de sangrado		Total (N=25)
	75 µg/kg (N=23)	225 µg/kg (N=24)	
Número de episodios de sangrado	239	310	549
Número de éxitos	158 (66,1 %)	190 (61,3 %)	348 (63,4 %)
Número de fracasos	81 (33,9 %)	120 (38,7 %)	201 (38,6 %)
Proporción de éxito [IC del 95 %]	0,661 [0,530, 0,792]	0,613 [0,487, 0,739]	0,634 [0,517, 0,751]
p-valor <sup>1</sup>	0,048	0,164	0,080

Abreviatura: IC = intervalo de confianza.

Notas: cuadro estratificado por régimen de tratamiento real en el momento del episodio de sangrado. Los pacientes que completaron la fase A sin ningún problema de seguridad empezaron la fase B del tratamiento con el mismo régimen de tratamiento que les fue asignado de forma aleatoria en la fase A (75 µg/kg o bien 225 µg/kg). A continuación, el paciente se cruzó al régimen de tratamiento alternativo cada 12 semanas hasta el final del estudio.

<sup>1</sup> p-valor de un ensayo unilateral de aproximación normal de  $H_0: p \leq 0,55$ , donde p es la proporción real de episodios de sangrado leves/moderados/graves tratados con éxito a 12 horas, con un ajuste para la correlación entre los episodios de sangrado para un paciente dado. El ensayo se realizó a un nivel de 0,0125 (ajustado de 0,025 a 0,0125 para considerar la multiplicidad de ensayos).

PerSept: *Programme for the evaluation of recombinant factor Seven efficacy by prospective clinical trials* (Programa para la evaluación de la eficacia del factor siete recombinante mediante ensayos clínicos prospectivos)

Los resultados de eficacia en PerSept 2 se consideran no concluyentes: no se cumplió la variable principal de valoración (esto es, no se superó el Criterio de Rendimiento Objetivo (CRO)). Ver sección 4.2.

#### Eficacia en la prevención de sangrados en cirugía y procedimientos invasivos:

PerSept 3 fue un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento y de un solo grupo, fase III, en el que se evaluó la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes de  $\geq 6$  meses a  $\leq 75$  años con hemofilia A o B con inhibidores de FVIII o FIX (prueba de inhibidores positiva con umbral de UB fijado en 5) y que iban a someterse a una cirugía electiva o a otro procedimiento invasivo. Se incorporaron 12 pacientes en el estudio (6 en el grupo de cirugía menor y 6 en el grupo de cirugía mayor).

Para una cirugía o procedimiento invasivo mayor, se administró el tratamiento a una dosis inicial en bolo de 200 µg/kg por inyección intravenosa de  $\leq 2$  minutos inmediatamente antes de la incisión quirúrgica o del inicio del procedimiento invasivo. Para una cirugía electiva o procedimiento invasivo

menor, se administró este medicamento a una dosis inicial en bolo de 75 µg/kg por inyección intravenosa de ≤2 minutos inmediatamente antes de la incisión quirúrgica o del inicio del procedimiento invasivo. Tanto para los procedimientos mayores como menores, se repitió la administración con una frecuencia máxima de cada 2 horas a una dosis de 75 µg/kg durante y después de la cirugía o del procedimiento invasivo. La duración de la exposición mediana fue de 18 días (procedimientos mayores) y de 2,2 días (procedimientos menores).

El variable principal de valoración fue el porcentaje de cirugías u otros procedimientos invasivos con una respuesta «buena» o «excelente» al tratamiento 48 (±4) horas después de la última administración de este medicamento, según la valoración del investigador. Esta valoración se basó en todas las evaluaciones realizadas en el paciente en cada momento de evaluación, teniendo igualmente en consideración la evaluación hemostática intraoperatoria del cirujano, el número de (intervenciones por) episodios de sangrado, la supuración, las transfusiones sanguíneas y la cantidad de medicamento utilizado. El análisis primario se basó en las valoraciones no faltantes.

Seis adultos (de hasta 56 años) y 6 pacientes pediátricos (1 adolescente de 14 años y 5 niños de 2 a 9 años) recibieron este medicamento para un total de 12 procedimientos invasivos, de los cuales 6 mayores y 6 menores. En PerSept 3 se incluyeron 4 pacientes que habían participado previamente en PerSept 1 (2 pacientes) y en PerSept 2 (2 pacientes).

De los 12 procedimientos quirúrgicos realizados, 9 procedimientos (81,8 %) fueron descritos por el investigador como tratados con éxito (respuesta «buena» o «excelente») a 48 horas después de la última administración de este medicamento, 2 (18,2 %) fueron fracasos del tratamiento (respuesta «pobre») y hubo 1 valoración faltante debido a la retirada del estudio (revocación del consentimiento) antes de la evaluación a 48 horas.

Los 2 fracasos del tratamiento (respuesta «pobre») ocurrieron en el grupo de cirugía mayor. La respuesta de uno de ellos se imputó como «pobre» debido a la retirada del estudio tras un acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento que provocó la muerte (hematoma posoperatorio en los dos días después de la última dosis de este medicamento con tratamiento de rescate antihemorrágico en las 52 horas después de la última dosis de este medicamento): se trató de un paciente que experimentó un hematoma posoperatorio 1 día después de la administración del medicamento, y posteriormente, 3 días después de la administración del medicamento, una hemorragia gastrointestinal grave y una anemia por pérdida de sangre grave, ocasionando la muerte el mismo día. Inicialmente se notificó que la hemorragia gastrointestinal y la anemia por pérdida de sangre tenían una relación poco probable con la administración, lo que más adelante se actualizó pasando a considerarse como probablemente relacionadas con el medicamento por parte del investigador. Finalmente, tras la reevaluación del comité de vigilancia de datos independiente (DMC) y del promotor, la evaluación de la causalidad se consideró «no relacionada». El otro fracaso del tratamiento requirió un tratamiento de rescate el día 7 posoperatorio, y después de esa fecha se determinó que era un fracaso del tratamiento.

El efecto hemostático intraoperatorio se calificó de «bueno» o «excelente» en las 12 cirugías menores o mayores. La pérdida sanguínea intraoperatoria real media estimada fue inferior en comparación con la pérdida de sangre máxima media prevista (para un paciente sin trastorno hemorrágico sometido al mismo procedimiento) tanto en las cirugías menores (2,3 ml para la intraoperatoria real y 4,2 ml para la máxima prevista) como en las mayores (270,0 ml y 350,0 ml respectivamente).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La evaluación farmacocinética se realizó en el estudio clínico LFB-FVIIA-009-19 en 28 pacientes con hemofilia A, con o sin inhibidores de FVIII (edad media 37,2 (mediana de 15,1 (rango 19-70 años)), que recibieron una dosis única de eptacog beta (activado) (sea 75 µg/kg o 225 µg/kg).

Este medicamento mostró un perfil farmacocinético comparable al de otros productos de FVIIarh con un aumento de los niveles plasmáticos poco tiempo después de la inyección seguido de una disminución

biexponencial desde la concentración máxima hasta el retorno a los valores iniciales aproximadamente 8-12 horas tras la administración.

Los datos se analizaron mediante un análisis no compartimental (ANC). En el cuadro 6 se presentan los resultados del análisis farmacocinético después de una administración única intravenosa en bolo de 75 µg/kg o bien de 225 µg/kg de este medicamento en 28 pacientes adultos.

**Cuadro 6: Parámetros farmacocinéticos de CEVENFACTA (media geométrica [CV%]) en adultos**

Parámetro (media geométrica (CV%))	C <sub>max</sub> (ng/ml)	Aclaramiento (L/h)	V <sub>d</sub> (L)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
75 µg/kg (n=14)	938 (37)	5,1 (37)	8,2 (37)	1 008 (47)	2,3 (16)
225 µg/kg (n=14)	3 211 (23)	4,5 (20)	7 (22)	3 571 (26)	2,0 (8)

C<sub>max</sub>= Concentración plasmática máxima; AUC<sub>0-inf</sub> = Área bajo la curva desde tiempo 0 hasta el infinito; t<sub>1/2</sub>= semivida terminal; V<sub>d</sub>= Volumen de distribución

El análisis no compartimental mostró una proporcionalidad aproximada de la dosis entre 75 µg/kg y 225 µg/kg de eptacog beta (activado), con una media geométrica de AUC<sub>0-inf</sub> y C<sub>max</sub> multiplicada por 3,5 y 3,4 respectivamente, para la dosis triplicada.

Cabe destacar que se observó una mayor exposición (AUC y C<sub>max</sub>) con un peso corporal más importante (especialmente pertinente para sujetos con sobrepeso) con las dos dosis disponibles (75µg/kg y 225µg/kg). Se reconoce que los datos en este subgrupo son actualmente limitados, pero las recomendaciones posológicas potenciales serán actualizadas cuando haya suficientes datos disponibles.

Los datos farmacocinéticos existentes en los pacientes de edad avanzada son limitados. En los estudios clínicos se incluyeron 3 pacientes de edad avanzada del estudio farmacocinético LFB-FVIIA-009-19: 1 de 70 años en el grupo de dosis intravenosa única de 7 µg/kg y 2 (el mayor tenía 67 años) en el grupo de dosis intravenosa única de 225 µg/kg.

No se dispone de datos farmacocinéticos en los pacientes con alteración renal ni en los que presentan alteración hepática.

No se han realizado estudios clínicos con este medicamento para evaluar el balance de masas. Sin embargo, basándose en la literatura disponible, se espera que el metabolismo ocurra por proteólisis en el hígado y que la excreción se realice por la orina y las heces (aminoácidos).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Todos los hallazgos del programa de seguridad preclínico estuvieron relacionados con el efecto farmacológico del FVIIar.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Polvo:

Hidrocloruro de arginina

Isoleucina

Citrato de sodio dihidrato

Glicina

Hidrocloruro de lisina

Polisorbato 80

Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)

Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

Tras la reconstitución, el producto debe conservarse en el vial y administrarse en un plazo de 4 horas. Toda solución sobrante debe desecharse 4 horas tras la reconstitución.

Para más información sobre las instrucciones de reconstitución, consulte la sección 6.6.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30 °C.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su administración**

Cada envase contiene:

CEVENFACTA 1 mg (45 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable

- 1 vial de vidrio con polvo (1 mg) para una solución inyectable,
- 1 adaptador de vial estéril para la reconstitución, equipado con un filtro de 5 µm,
- 1 jeringa precargada con agua para preparaciones inyectables (1,1 ml),
- 1 vástago con tope trasero.

CEVENFACTA 2 mg (90 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable

- 1 vial de vidrio con polvo (2 mg) para una solución inyectable,
- 1 adaptador de vial estéril para la reconstitución, equipado con un filtro de 5 µm,
- 1 jeringa precargada con agua para preparaciones inyectables (2,2 ml),
- 1 vástago con tope trasero.

CEVENFACTA 5 mg (225 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable

- 1 vial de vidrio con polvo (5 mg) para una solución inyectable,
- 1 adaptador de vial estéril para la reconstitución, equipado con un filtro de 5 µm,
- 1 jeringa precargada con agua para preparaciones inyectables (5,2 ml),
- 1 vástago con tope trasero.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

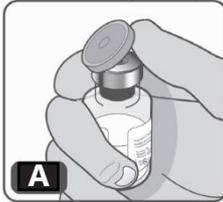
Tras la reconstitución con el set suministrado, la solución se presenta como un líquido transparente a incoloro ligeramente turbio sin partículas extrañas.

El medicamento reconstituido se debe examinar visualmente antes de la administración para asegurarse de que no contiene partículas sólidas. No utilizar soluciones que estén turbias o presenten sedimentos.

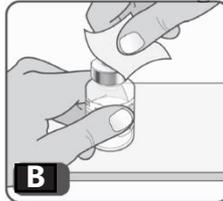
### *Instrucciones de reconstitución*

El proceso de reconstitución se debe realizar siempre en condiciones asépticas y en una superficie de trabajo plana.

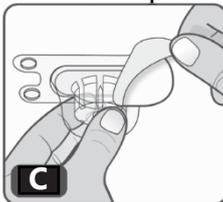
1. El vial con polvo CEVENFACTA y la jeringa precargada de disolvente deben estar a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C) en el momento de la reconstitución.
2. Quite la tapa de plástico del vial (**Fig. A**). Si el vial viene sin tapa, no lo utilice.



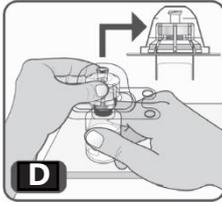
3. Limpie el tapón de goma del vial con una gasa impregnada en alcohol y deje secar unos segundos. Tras la limpieza, **evite manipular el tapón y no deje que entre en contacto con otros objetos antes de colocar el adaptador del vial, ya que esto podría contribuir a la transmisión de gérmenes (Fig. B).**



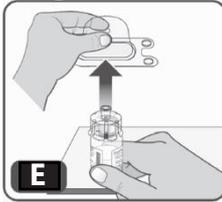
4. Abra el envase del adaptador del vial despegando la cubierta protectora de papel, sin tocar el interior. No saque el adaptador del envase. La espiga del adaptador deberá insertarse en el centro del tapón de goma gris del vial (**Fig. C**).



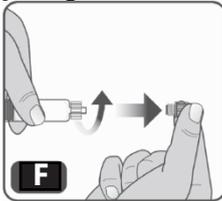
5. Dele la vuelta al envase y presione firmemente hacia abajo para insertar completamente la espiga del adaptador en el tapón de goma del vial (**Fig. D**).



6. Retire el envase de plástico del adaptador presionando ligeramente y levantándolo hacia arriba. **Tenga cuidado de no tocar la espiga expuesta del adaptador (Fig. E).**



7. Retire el capuchón de la jeringa precargada sosteniendo el cuerpo de la jeringa con una mano y utilizando la otra para desenroscar el capuchón (girándolo hacia la izquierda). **No toque la punta de la jeringa. No utilice la jeringa precargada si el capuchón se ha soltado o si la jeringa viene sin él (Fig. F).**



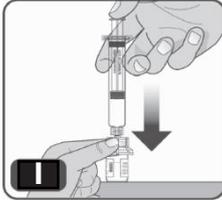
8. Mientras sujeta los bordes del adaptador del vial, enrosque la jeringa precargada girándola hacia la derecha unas cuantas veces hasta que note resistencia. **Tenga cuidado de no apretar demasiado, ya que luego tendrá que retirar la jeringa (Fig. G).**



9. Sujete el vástago del émbolo por el extremo superior con una mano y el cuerpo de la jeringa con la otra. Introduzca el vástago en la jeringa y enrósquelo con unas cuantas vueltas (girando hacia la derecha) para que quede fijado al pistón de goma gris de la jeringa (Fig. H).



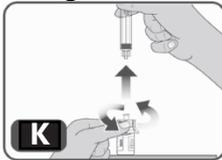
10. Empuje muy lentamente el vástago del émbolo hasta el fondo de la jeringa para inyectar todo el líquido de la jeringa en el vial. **No presione demasiado rápido, ya que podría formarse un exceso de espuma y aire en el vial (Fig. I).**



11. Mueva suavemente el vial o hágalo rodar con cuidado entre las manos para disolver todo el polvo. **No lo agite, ya que ello podría provocar la formación de espuma y aire (Fig. J).**



12. Sin volver a introducir ningún otro medicamento en la jeringa, desenrosque la del adaptador del vial (girando hacia la izquierda) hasta retirarla del todo. **No retire el adaptador del vial (Fig. K).**



13. Extraiga el medicamento líquido del vial (o los viales) utilizando una jeringa proporcionada por su farmacia especializada que sea lo suficientemente grande como para contener la dosis prescrita.

Si su dosis requiere más de un vial, repita los pasos anteriores con kits adicionales hasta obtener la dosis requerida.

#### Instrucciones de administración

El medicamento se debe administrar en un plazo de 4 horas tras la reconstitución.

El medicamento se puede administrar en 2 minutos o menos, por infusión intravenosa.

#### Instrucciones de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

Tour W

102 Terrasse Boieldieu, 19ème Étage

92800 Puteaux

Francia

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1664/001

EU/1/22/1664/002

EU/1/22/1664/003

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización:

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN <CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL><CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES>**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****Caja (1 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CEVENFACTA 1 mg (45 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable  
eptacog beta (activado)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

eptacog beta (activado) 1 mg/vial (45 kIU/vial), 1 mg/ml tras la reconstitución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Polvo: hidrocloreuro de arginina, isoleucina, citrato de sodio dihidrato, glicina, hidrocloreuro de lisina, polisorbato 80, ácido clorhídrico  
Disolvente: agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable  
Cada envase contiene:  
1 vial de polvo,  
1 jeringa de disolvente estéril,  
1 vástago del émbolo,  
1 adaptador del vial.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para administración única  
Administrar en un plazo de 4 horas tras la reconstitución.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Uso intravenoso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 30 °C.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

Tour W

102 Terrasse Boieldieu, 19ème Étage

92800 Puteaux

Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1664/001

**13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

CEVENFACTA 1 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**Vial de polvo (1 mg)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

CEVENFACTA 1 mg (45 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable  
eptacog beta (activado)  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**Jeringa precargada de disolvente (1,1 ml)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Disolvente para CEVENFACTA 1 mg  
agua para inyecciones  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

1,1 ml

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

Caja (2 mg)

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CEVENFACTA 2 mg (90 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable  
eptacog beta (activado)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

eptacog beta (activado) 2 mg/vial (90 kIU/vial), 1 mg/ml tras la reconstitución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Polvo: hidrocloreuro de arginina, isoleucina, citrato de sodio dihidrato, glicina, hidrocloreuro de lisina, polisorbato 80, ácido clorhídrico  
Disolvente: agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable  
Cada envase contiene:  
1 vial de polvo,  
1 jeringa de disolvente estéril,  
1 vástago del émbolo,  
1 adaptador del vial.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para administración única  
Administrar en un plazo de 4 horas tras la reconstitución.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Uso intravenoso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 30 °C.

No congelar.  
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1664/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

CEVENFACTA 2 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial de polvo (2 mg)

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

CEVENFACTA 2 mg (90 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable  
eptacog beta (activado)  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

2 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**Jeringa precargada de disolvente (2,2 ml)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Disolvente para CEVENFACTA 2 mg  
agua para inyecciones  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

2,2 ml

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****Caja (5 mg)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

CEVENFACTA 5 mg (225 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable  
eptacog beta (activado)

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

eptacog beta (activado) 5 mg/vial (225 kIU/vial), 1 mg/ml tras la reconstitución

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Polvo: hidrocloreuro de arginina, isoleucina, citrato de sodio dihidrato, glicina, hidrocloreuro de lisina, polisorbato 80, ácido clorhídrico  
Disolvente: agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Cada envase contiene:

1 vial de polvo,  
1 jeringa de disolvente estéril,  
1 vástago del émbolo,  
1 adaptador del vial.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para administración única  
Administrar en un plazo de 4 horas tras la reconstitución.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Uso intravenoso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO****8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 30 °C.

No congelar.  
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1664/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

CEVENFACTA 5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial de polvo (5 mg)

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

CEVENFACTA 5 mg (225 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable  
eptacog beta (activado)  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

5 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**Jeringa precargada de disolvente (5,5 ml)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Disolvente para CEVENFACTA 5 mg  
agua para inyecciones  
IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

5,2 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

**CEVENFACTA 1 mg (45 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable**  
**CEVENFACTA 2 mg (90 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable**  
**CEVENFACTA 5 mg (225 kIU), polvo y disolvente para solución inyectable**  
eptacog beta (activado)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es CEVENFACTA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CEVENFACTA
3. Cómo usar CEVENFACTA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CEVENFACTA
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso de CEVENFACTA.

#### 1. Qué es CEVENFACTA y para qué se utiliza

CEVENFACTA contiene el principio activo eptacog beta (activado), un factor VIIa de coagulación recombinante humano (FVIIarh).

CEVENFACTA se usa en adultos y adolescentes (12 años de edad o más) que nacieron con hemofilia A o B y que han desarrollado inhibidores (anticuerpos). Se usa para:

- el tratamiento de episodios de sangrado,
- el manejo de sangrados durante una cirugía.

#### Cómo actúa CEVENFACTA

Este medicamento actúa formando el coágulo de sangre en el lugar del sangrado, cuando los propios factores de coagulación del cuerpo no funcionan.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CEVENFACTA

##### No use CEVENFACTA

- si es alérgico al eptacog beta (activado) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a los conejos o a las proteínas de conejo.

##### Advertencias y precauciones

Antes de empezar su tratamiento con CEVENFACTA, informe a su médico:

- Si tiene antecedentes de aterosclerosis (cuando se estrechan las arterias debido a una enfermedad), enfermedad de las arterias coronarias (enfermedad cardíaca debido a un estrechamiento de los vasos sanguíneos que irrigan el corazón), enfermedad cerebrovascular (enfermedad de los vasos

sanguíneos que irrigan el cerebro), lesión por aplastamiento, septicemia (infección sanguínea grave) o coágulos de sangre.

- Si tiene una enfermedad cardíaca, una insuficiencia cardíaca o un ritmo cardíaco anormal.
- Si ha tenido alguna vez un coágulo pulmonar (pulmones) o ha sido sometido a una cirugía cardíaca.
- Si padece o ha padecido algún otro problema médico.

Los pacientes con alergia conocida a la caseína pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad. Si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad, debe interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico. Los síntomas pueden incluir urticaria (hinchazón con prurito bajo la piel), picor, sarpullido, dificultad para respirar, hinchazón alrededor de la boca y la garganta, opresión en el pecho, sibilancias, mareos o desmayos y disminución de la presión arterial.

Aunque no se han observado, en tratamientos con CEVENFACTA se pueden producir las siguientes reacciones:

- Coágulos sanguíneos en las arterias del corazón (que pueden provocar un infarto o una angina de pecho), en el cerebro (que pueden provocar un accidente cerebrovascular) o en los pulmones o las venas profundas. Los síntomas pueden incluir sudoración y dolor en los brazos, las piernas o en el abdomen, dolor en el pecho, dificultad para respirar, pérdida de sensibilidad o del movimiento y alteración de la conciencia o del habla.
- Reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas. Los síntomas pueden incluir urticaria (hinchazón con prurito bajo la piel), picor, sarpullido, dificultad para respirar, hinchazón alrededor de la boca y la garganta, opresión en el pecho, sibilancias, mareos o desmayos y disminución de la presión arterial.
- Inhibidores (anticuerpos) que pueden provocar problemas de sangrado.

Si presenta alguna de estas reacciones, consulte con su médico antes de seguir utilizando CEVENFACTA.

Es importante registrar el número de lote de su CEVENFACTA. Cada vez que utilice un nuevo envase de CEVENFACTA, anote la fecha y el número de lote (que figura en el envase, después de «Lot») y guarde esa información en un lugar seguro.

### **Adolescentes**

Las advertencias y precauciones indicadas se aplican tanto a los adultos como a los adolescentes (de 12 años de edad o más).

### **Otros medicamentos y CEVENFACTA**

Informe a su médico si ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Debe consultar a su médico antes de usar CEVENFACTA si

- está tomando o ha tomado recientemente otro factor VII activado, concentrados de complejo protrombínico activado o no activado,
- está tomando o ha tomado recientemente factor XIII,

dado que la combinación de estos medicamentos con CEVENFACTA puede aumentar el riesgo de acontecimientos tromboembólicos (formación de coágulos en las venas).

Debe consultar a su médico antes de empezar a usar CEVENFACTA con estos medicamentos.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Pueden producirse mareos tras la administración de CEVENFACTA. Debe evitar conducir o usar máquinas mientras experimenta este síntoma.

### **CEVENFACTA contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por inyección, es decir que esencialmente es «libre de sodio».

### **3. Cómo usar CEVENFACTA**

El uso de este medicamento debe ser iniciado y estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o de trastornos hemorrágicos.

CEVENFACTA viene en polvo y se debe preparar (reconstituir) con disolvente e inyectarse en una vena (inyección intravenosa). Consultar las instrucciones de la guía de uso que se encuentra al final de este prospecto (sección 7).

#### **Autoadministración**

La inyección de fármacos requiere una formación especial. No intente autoadministrarse a menos que su médico o su centro de tratamiento para la hemofilia le hayan enseñado cómo hacerlo.

Muchas personas con inhibidores aprenden a autoinyectarse ellos mismos o con la ayuda de un familiar. Una vez informado, necesitará un equipo de inyección adicional, aparte de su kit CEVENFACTA, para tratar adecuadamente sus episodios de sangrado en casa. Asegúrese de disponer de todo el equipo de inyección necesario antes de preparar el medicamento para la inyección. Este equipo de inyección adicional le será suministrado por su profesional sanitario (p. ej., su farmacéutico o su centro de tratamiento de la hemofilia).

CEVENFACTA se puede inyectar en un centro de tratamiento de la hemofilia, en la consulta de su médico o en su domicilio. Es importante tratarse a la primera señal de sangrado para poder controlarlo.

Inicie el tratamiento de un sangrado lo antes posible, idealmente en las 2 horas siguientes.

- En caso de sangrado leve o moderado (p. ej., articulación, músculo superficial, tejido blando y membranas mucosas), se debe tratar usted mismo lo antes posible, idealmente en su domicilio.
- En caso de sangrado grave (p. ej., hemorragia de los miembros [brazo o pierna] o con riesgo vital, hemorragia intracraneal [en el cráneo] o gastrointestinal [en el estómago o en el intestino]), se debe poner en contacto con su médico.

Por lo general, los sangrados graves se tratan en el hospital, pero la primera dosis de CEVENFACTA se puede administrar de camino al establecimiento sanitario.

No se trate usted mismo por más de 24 horas sin consultar su médico.

- Cada vez que usa este medicamento, infórme a su profesional sanitario lo antes posible.
- Si el sangrado no se controla en un plazo de 24 horas, póngase en contacto inmediatamente con su profesional sanitario o con el servicio de urgencia. Por lo general, necesitará asistencia hospitalaria.

Para la reconstitución del medicamento antes de la administración, siga la guía de las **Instrucciones de uso** que se encuentra al final de este prospecto (sección 7).

Inyectar la solución en la vena durante 2 minutos o menos.

**Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.** En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

#### **Dosis**

El profesional sanitario que lo atiende le indicará qué cantidad de CEVENFACTA usar y cuándo administrar el medicamento en función de su peso, su estado y el tipo de sangrado.

*Tratamiento de los episodios de sangrado*

El tratamiento con este medicamento se debe comenzar tan pronto como se presente el episodio de sangrado.

#### Sangrados leves y moderados:

El tratamiento a domicilio no debe durar más de 24 horas en caso de episodios de sangrado de leves a moderados. La continuación del tratamiento a domicilio tras 24 horas solo se debe considerar después de una consulta en un centro de tratamiento de la hemofilia.

#### Sangrados graves:

Busque atención médica inmediata si se presentan signos o síntomas de sangrado grave en casa. Para evitar cualquier retraso en el tratamiento, la primera dosis se puede administrar de camino al centro para el tratamiento de la hemofilia o a la consulta del médico.

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

#### **Forma de administración**

Para la reconstitución del medicamento antes de la administración y las instrucciones de administración, siga la guía de las **Instrucciones de uso** que se encuentra al final de este prospecto (sección 7).

#### **Si usa más CEVENFACTA del que debe**

Si usa demasiado CEVENFACTA, acuda inmediatamente al médico.

#### **Si olvidó usar CEVENFACTA:**

Si olvidó usar CEVENFACTA, consulte a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Efectos adversos frecuentes**

*(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- Mareos
- Cefalea
- Molestia en el lugar de la inyección
- Cardenales en el lugar de la inyección (hematoma)
- Aumento de la temperatura corporal
- Hematoma postoperatorio
- Reacción relacionada con la inyección

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de CEVENFACTA**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30 °C.  
No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para reconstituir CEVENFACTA, use exclusivamente el material suministrado en el kit.

Tras la reconstitución, el producto se debe conservar en el vial y administrar en un plazo de 4 horas. Toda solución sobrante se debe desechar 4 horas tras la reconstitución. No utilice este medicamento si observa que el líquido contiene partículas o si es turbio después de mezclar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de CEVENFACTA**

- El principio activo es factor VIIa de coagulación recombinante (eptacog beta (activado))
  - Los demás excipientes son:
    - Polvo: hidrocloreuro de arginina, isoleucina, citrato de sodio dihidrato, glicina, hidrocloreuro de lisina, polisorbato 80, ácido clorhídrico (para ajuste de pH).
    - Disolvente: agua para preparaciones inyectables.
- Ver sección 2 «CEVENFACTA contiene sodio»

El polvo para solución inyectable contiene: 1 mg/vial (que corresponde a 45 kIU/vial), 2 mg/vial (que corresponde a 90 kIU/vial), 5 mg/vial (que corresponde a 225 kIU/vial).  
Tras la reconstitución, la concentración de la solución es de aproximadamente 1 mg/ml (45 kIU/ml) de eptacog beta (activado). 1 kIU es igual a 1 000 UI (Unidades Internacionales).

### **Aspecto de CEVENFACTA y contenido del envase**

El vial de polvo contiene polvo liofilizado de blanco a blancuzco y la jeringa precargada de disolvente contiene una solución transparente e incolora. La solución reconstituida debe ser de transparente a ligeramente opaca.

Cada paquete de CEVENFACTA contiene:

- 1 vial de vidrio con polvo para una solución inyectable,
- 1 adaptador de vial estéril para la reconstitución, equipado con un filtro de 5 µm,
- 1 jeringa precargada con agua para inyecciones,
- 1 vástago con tope trasero.

Presentaciones: 1 mg (45 kIU), 2 mg (90 kIU) y 5 mg (225 kIU).

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

**Fabricante**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

---

## INSTRUCCIONES DE USO

### LEA DETENIDAMENTE ESTAS INSTRUCCIONES ANTES DE EMPEZAR A USAR CEVENFACTA

CEVENFACTA viene en forma de polvo. Antes de la inyección, debe prepararse (reconstituirse) con el disolvente suministrado en la jeringa. El disolvente es agua para preparaciones inyectables. El CEVENFACTA reconstituido debe inyectarse en la vena (solo para uso intravenoso).

Este kit proporciona el equipo necesario para reconstituir el medicamento. Se necesitan materiales adicionales para inyectar el medicamento después de la reconstitución. Estos materiales le serán suministrados por su profesional sanitario (p. ej., su farmacéutico o su centro de tratamiento de la hemofilia).

**Su médico o su enfermero le mostrarán a usted y/o a su cuidador/a cómo preparar e inyectar CEVENFACTA. No utilice este kit sin una formación adecuada por parte de su profesional sanitario o de su centro de tratamiento de la hemofilia.**

**Utilice una técnica limpia y libre de gérmenes (aséptica) al preparar e inyectar el medicamento.**

**Un kit de CEVENFACTA contiene:**

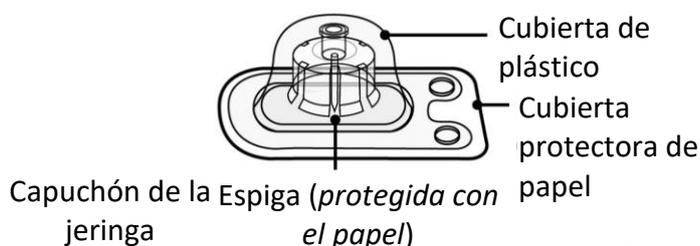
- 1 vial de vidrio con polvo para una solución inyectable
- 1 adaptador de vial estéril para la reconstitución, equipado con un filtro de 5 µm
- 1 jeringa precargada con agua para preparaciones inyectables
- 1 vástago con tope trasero

### Vial con el polvo

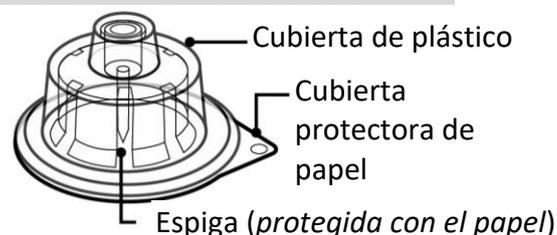


### Adaptadores\* de viales y acondicionamiento

#### Adaptador para viales de 1 mg y 2 mg



#### Adaptador para viales de 5 mg

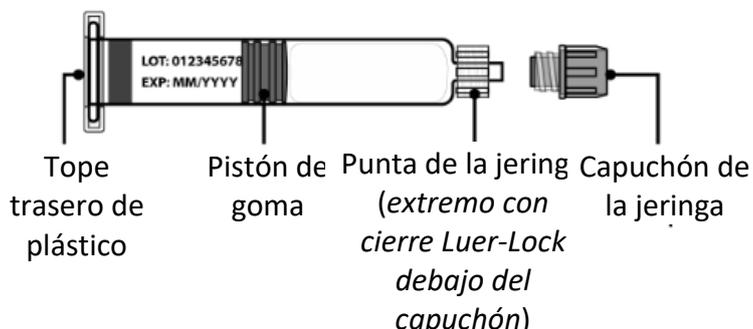


**\*NOTA: Su kit de CEVENFACTA contiene un solo adaptador de vial.**

## Vástago del émbolo de la jeringa

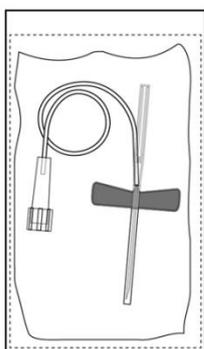


## Jeringa precargada con disolvente



También necesitará un set de inyección estéril (sonda y aguja de mariposa), una jeringa de plástico estéril, gasas esterilizadas impregnadas en alcohol y un contenedor para desechar material punzante que cumpla con las normas y los reglamentos locales aplicables. **Estos materiales no están incluidos en el envase de CEVENFACTA.** Estos materiales le serán suministrados por su profesional sanitario (p. ej., su farmacéutico o su centro de tratamiento de la hemofilia).

### Kit de infusión



### Jeringa de plástico



### Gasa impregnada en alcohol



### Contenedor para material punzante y



## 1) Reunir el equipo y preparar el vial

- Saque el número de kits de CEVENFACTA que necesite para administrar la dosis prescrita, un set de inyección estéril (no suministrado) y una gasa impregnada en alcohol (no suministrado).

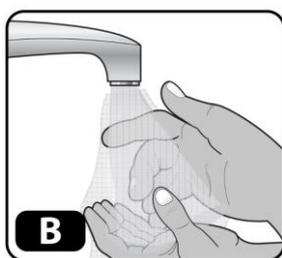
**No utilice el kit si el precinto de seguridad se ha roto o si existen señales de que el kit esté contaminado.** Utilice uno nuevo en su lugar.

- Compruebe la fecha de caducidad en el lateral del kit (**Fig. A**).

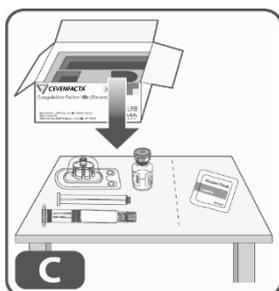
**No lo utilice después de la fecha de caducidad.**



- Compruebe el nombre, la concentración y el color de la caja para asegurarse de que contiene el producto correcto (el envase de 1 mg es amarillo, el de 2 mg, verde, y el de 5 mg, morado).
- Trabaje en una superficie limpia y plana antes de iniciar los pasos para la reconstitución de CEVENFACTA.
- Lávese las manos con agua y jabón y séquelas con una toalla limpia o al aire (**Fig. B**).



- Saque el contenido de un kit y una gasa con alcohol. Coloque todo en una superficie limpia (**Fig. C**).



- Inspeccione todos los elementos contenidos en el kit. Asegúrese de que cada vial tenga una jeringa del mismo color.

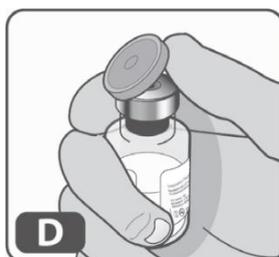
**No utilice el contenido si se ha caído o está dañado.** Utilice un nuevo kit en su lugar.

- Deje que el vial y la jeringa precargada alcancen la temperatura ambiente en caso necesario. Para ello, sosténgalos hasta que los note tan calientes como sus manos.

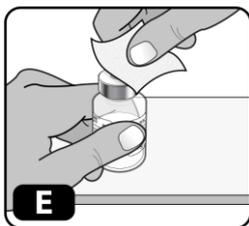
**No utilice el vial y la jeringa precargada calentados de ninguna otra manera.**

- Retire el tapón de plástico del vial (**Fig. D**).

**Si la tapa de plástico está suelta o el vial viene sin tapa, no lo utilice.**



- Limpie el tapón de goma con una gasa impregnada en alcohol (**Fig. E**) y déjelo secar al aire durante unos segundos para garantizar que está lo más libre de gérmenes posible.

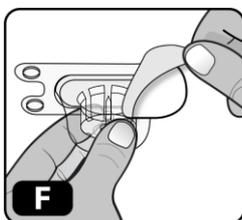


- Tras la limpieza, **evite tocar el tapón de goma con los dedos y no deje que entre en contacto con ningún otro objeto** antes de colocar el adaptador del vial, ya que esto podría contribuir a la transmisión de gérmenes.

## 2) Colocar el adaptador del vial

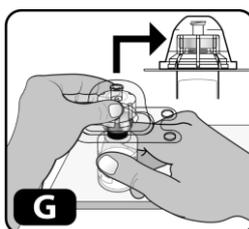
- Despegue la cubierta protectora de papel del envase del adaptador del vial (**Fig. F**).

Si el papel protector no está completamente sellado o está roto, no utilice el adaptador.

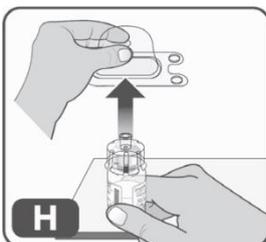


**No extraiga el adaptador del vial de su envase protector con los dedos.** Si toca con los dedos la espiga del adaptador, puede transmitirle gérmenes.

- Coloque el vial en una superficie limpia y plana y sosténgalo con una mano. Con la otra, coloque la cubierta de plástico (con el adaptador del vial dentro) directamente sobre el vial e inserte la espiga del adaptador en el centro del tapón de goma gris.
- .
- Presione hacia abajo con firmeza para que la espiga del adaptador se inserte en el tapón de goma (es posible que oiga y/o vea cómo encaja) (**Fig. G**).



- Retire el envase de plástico del adaptador presionando ligeramente y levantándolo hacia arriba. (**Fig. H**).



**Una vez que ha retirado la cubierta de plástico, no toque la parte superior del adaptador para evitar la transmisión de gérmenes.**

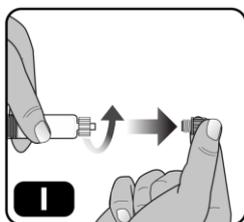
**NOTA:** El adaptador del vial de 5 mg puede no quedar plano en contacto con el vial, pero aun así es perfectamente funcional. Como se ha mencionado anteriormente, su kit CEVENFACTA contiene un solo adaptador de vial (el adecuado para el vial incluido en el kit).

### 3) Colocar la jeringa precargada e introducir el vástago del émbolo

- Retire el capuchón de la jeringa precargada sujetando el cuerpo de la jeringa con una mano y utilizando la otra para desenroscarlo (girando hacia la izquierda) (**Fig. I**).

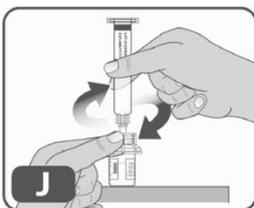
**Evite tocar la punta de la jeringa para no transmitir los gérmenes de los dedos.**

**Si el capuchón de la jeringa está suelto o la jeringa venía sin él, no la utilice.**

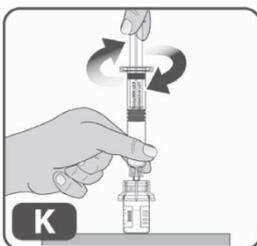


- Sujete los bordes del adaptador del vial y enrosque la jeringa precargada girándola hacia la derecha unas cuantas veces hasta que note resistencia (**Fig. J**).

**Tenga cuidado de no apretar demasiado, ya que luego tendrá que retirar la jeringa.**



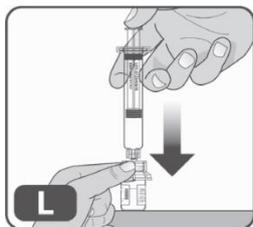
- Para colocar el vástago del émbolo en la jeringa, sujete el extremo superior del vástago del émbolo con una mano y el cuerpo de la jeringa con la otra.
- Introduzca el vástago del émbolo en la jeringa y, a continuación, enrósquelo con unas cuantas vueltas (girando hacia la derecha) para que quede fijado al pistón de goma gris de la jeringa (**Fig. K**).



### 4) Mezclar el medicamento en el vial

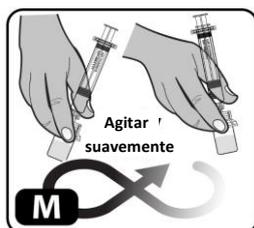
- Empuje muy lentamente el vástago del émbolo hasta el fondo de la jeringa para inyectar todo el líquido de la jeringa en el vial (**Fig. L**).

**No empuje demasiado rápido, ya que podría formarse un exceso de espuma y aire en el vial.**



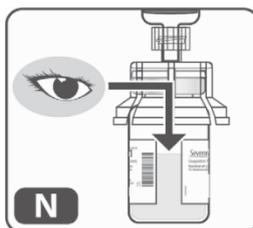
- Gire suavemente el vial o hágalo rodar con cuidado entre las manos para disolver todo el polvo (**Fig. M**).

**No agite el vial, ya que ello puede provocar la formación de espuma y aire.**



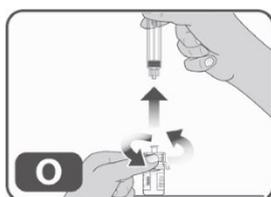
- Revise visualmente la solución final (**Fig. N**) para asegurarse de que es transparente o ligeramente opaca. Todo el polvo deberá estar disuelto y no deberán quedar partículas flotando en el líquido.

**No utilice el producto si la solución contiene cualquier partícula o está turbia después de la mezcla.** Repita el proceso con un nuevo kit.



### 5) Retirar la jeringa vacía del adaptador del vial

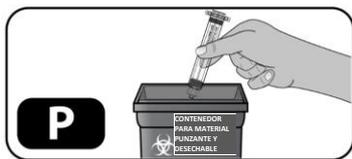
- Sin volver a introducir ningún medicamento en la jeringa, desenrosque la del adaptador del vial (girando hacia la izquierda) hasta retirarla del todo (**Fig. O**).



- Deseche la jeringa vacía en un contenedor autorizado para material punzante (**Fig. P**).

**No retire el adaptador del vial.**

**No toque el extremo superior del adaptador con cierre Luer-Lock. Si lo toca, puede transmitir los gérmenes de los dedos.**



## 6) Mezclar el vial (o los viales) extra(s) e inyectar la dosis

- Si su dosis requiere más de un vial, repita los pasos anteriores con kits adicionales hasta obtener la dosis requerida.
- Extraiga el medicamento líquido del vial (o los viales) utilizando una jeringa estéril proporcionada por su farmacia que sea lo suficientemente grande como para contener la dosis prescrita.
- CEVENFACTA debe administrarse dentro de las 4 horas posteriores a la reconstitución (**Fig. Q**).

**No utilizar si han transcurrido más de 4 horas desde la reconstitución.**



- CEVENFACTA puede usarse por inyección intravenosa de 2 minutos o menos en la vena, según las indicaciones de su profesional sanitario.

## 7) Desechar los viales vacíos del medicamento

- Tras la reconstitución y la inyección, deseche de forma segura el vial con su adaptador, la jeringa de inyección y cualquier otro material desechable en un contenedor autorizado para material punzante (**Fig. R**).

**No tirar a la basura de residuos domésticos.**

**No separe el vial del adaptador de vial antes de desecharlos.**

**No reutilice ninguno de los elementos contenidos en el kit.**



Siga los reglamentos y la normativa local para la correcta eliminación del contenedor de material punzante.

## Conservación

CEVENFACTA viene en un kit que debe almacenarse por debajo de 30 °C.

No abra los elementos contenidos en el kit hasta que no esté listo para utilizarlos.

No congele ni conserve en jeringas que contengan la solución de CEVENFACTA reconstituida.

Evite exponer la solución de CEVENFACTA reconstituida a la luz directa.

### **Información importante**

**CEVENFACTA solo se inyecta en una vena (administración intravenosa). No lo inyecte por ninguna otra vía como por debajo de la piel (vía subcutánea) o en un músculo (intramuscular). Póngase en contacto con su médico, enfermero o farmacéutico si tiene algún problema.**