

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

OBIZUR 500 U pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu pulbere conține nominal factor VIII antihemofilic cu deleția domeniului B (ADNr), secvență porcină, susoctocog alfa 500 unități.

După reconstituire, OBIZUR conține susoctocog alfa aproximativ 500 U/ml.

Potența (U) este determinată utilizând un test de coagulare monofazic (OSCA). Activitatea specifică a OBIZUR este egală cu aproximativ 10 000 U/mg proteină.

Susoctocog alfa (factorul VIII antihemofilic (ADNr), secvență porcină) este o proteină purificată care conține 1 448 aminoacizi cu o masă moleculară aproximativă de 175 kDa.

Este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant din celule renale de pui de hamster. Celulele renale de pui de hamster sunt cultivate pe medii care conțin ser bovin fetal. Procesul de fabricație nu include ser uman și produse proteice umane și nu conține alte produse suplimentare din derivate animale.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 4,6 mg (198 mM) per fiecare ml de soluție reconstituită.
Fiecare flacon conține polisorbate 80 0,05 mg per fiecare ml de soluție reconstituită.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbrea este de culoare albă.

Solventul este limpede și incolor.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hemoragiilor în cazul pacienților cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii față de factorul VIII.

OBIZUR este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu OBIZUR trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei (vezi pct 4.4).

Monitorizarea tratamentului

Medicamentul se administrează numai pacienților internați. Este obligatorie supravegherea clinică a sângerării pacientului.

În timpul tratamentului, se recomandă determinarea adecvată a valorilor factorului VIII, pentru ghidarea dozei care trebuie administrată și a frecvenței de repetare a perfuziilor (vezi pct 4.4). Răspunsul individual la factorul VIII poate varia, pacienții prezentând timpi de înjumătățire plasmatică diferiți și grade diferite de recuperare. Doza bazată pe greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali sau supraponderali.

În special în cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin coagulogramă (activitatea factorului VIII plasmatic).

Când se utilizează un test de coagulare monostadial bazat pe timpul de tromboplastină *in vitro* (aPTT), pentru determinarea activității factorului VIII în probele de sânge ale pacienților, rezultatele activității plasmatice a factorului VIII pot fi semnificativ influențate atât de tipul de reactiv aPTT, cât și de standardul de referință utilizat în test. De asemenea, pot exista discrepanțe semnificative între rezultatele testului obținute prin testul de coagulare monostadial bazat pe aPTT și testul cromogen conform Farmacopeii Europene. Acest lucru este important în special atunci când se schimbă laboratorul și/sau reactivi utilizați în test.

Doze

Doza, frecvența administrării și durata tratamentului cu OBIZUR depind de localizarea, gradul și severitatea episodului hemoragic, activitatea țintă a factorului VIII și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități (U), care sunt derivate dintr-un standard intern care a fost calibrat cu standardul actual al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru produsele conținând factor VIII. O unitate (U) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

Doza inițială recomandată este de 200 U pe kilogram corp, administrat prin injecție intravenoasă (vezi pct. 6.6).

Doza inițială necesară de OBIZUR pentru un pacient este calculată utilizând formula următoare:

$$\text{Doza inițială (U/kg)} \div \text{Concentrația medicamentului (U/flacon)} \times \text{Greutate (kg)} = \text{Număr de flacoane}$$

De exemplu, pentru un pacient de 70 kg, numărul de flacoane necesare pentru doza inițială va fi calculat astfel:

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/flacon} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ flacoane}$$

Activitatea factorului VIII și starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injecție și la 3 ore după administrarea OBIZUR.

Activitatea factorului VIII se monitorizează imediat înainte și la 30 de minute după dozele ulterioare; consultați tabelul de mai jos pentru activitatea țintă necesară de factor VIII recomandată.

Este recomandată utilizarea testului de coagulare monofazic pentru factorul VIII, așa cum a fost utilizat în determinarea potenței și a ratei medii de recuperare a OBIZUR (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Doza și frecvența de administrare trebuie să se bazeze pe rezultatele activității factorului VIII (de menținut în limitele recomandate) și pe răspunsul clinic obținut.

Dacă testarea anticorpilor anti-rpFVIII este negativă la momentul inițial, se poate utiliza ca doză inițială de tratament o doză mai mică față de doza recomandată de 200 U/kg. Răspunsul clinic trebuie să fie atent monitorizat deoarece doza sub 200 U/kg a fost asociată cu lipsă de eficacitate (vezi pct. 4.4).

Datele privind eficacitatea și siguranța la pacienții cu hemofilie dobândită sunt limitate (vezi pct 5.1).

Faza inițială

Tipul sângerării	Activitatea țintă necesară de factor VIII (unități pe dl sau % din normal)	Doza inițială (unități pe kg)	Doză ulterioară	Frecvența de administrare a dozelor ulterioare și durata administrării
Hemoragie musculară superficială ușoară până la moderată/fără compromitere neurovasculară și hemoragie articulară	> 50%	200	Dozele ulterioare se determină în funcție de răspunsul clinic și pentru a menține activitatea țintă necesară de factor VIII	Se repetă la interval de 4 - 12 ore, frecvența poate fi ajustată în funcție de răspunsul clinic și activitatea măsurată a factorului VIII
Hemoragie majoră moderată sau severă intramusculară, retroperitoneală, gastrointestinală, intracraniană	> 80%			

Faza de vindecare

După ce se obține răspunsul hemoragiei, de obicei în primele 24 de ore, se continuă tratamentul cu OBIZUR cu o doză care menține activitatea necesară de FVIII la 30-40% până când hemoragia este controlată. Activitatea sanguină maximă a FVIII nu trebuie să depășească 200%.

Durata tratamentului depinde de evaluarea clinică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea OBIZUR la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Volumul total de OBIZUR reconstituit trebuie administrat cu o rată de 1 - 2 ml pe minut.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la proteinele de hamster sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hemofilie congenitală A cu inhibitori (CHAWI) (vezi pct. 5.1)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Schema terapeutică

O doză inițială inferioară celei recomandate de 200 U/kg a fost asociată cu lipsa eficacității (vezi pct 4.2).

Hipersensibilitate

Este posibilă apariția reacțiilor de hipersensibilitate de tip alergic la administrarea OBIZUR. Medicamentul conține urme de proteine de hamster.

În cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, aici fiind incluse erupții cutanate, urticarie generalizată, senzație de presiune toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie efectuat tratamentul medical standard pentru șoc.

Inhibitori

Se recomandă testarea pentru anticorpi anti-rpFVIII înaintea începerii tratamentului cu OBIZUR. Tratamentul poate fi inițiat la decizia medicului înainte de primirea rezultatului acestui test. Deciziile de tratament pot fi sprijinite suplimentar prin monitorizarea valorilor factorului VIII. Înainte și după expunerea la OBIZUR au fost detectați anticorpi inhibitori împotriva factorului VIII porcin (măsurati cu ajutorul modificării variației Nijmegen a testului Bethesda). Lipsa eficacității ar putea să se datoreze anticorpilor inhibitori la OBIZUR. Deși inițial s-au înregistrat titruri de inhibitori de până la 29 unități Bethesda, pacienții au răspuns pozitiv la OBIZUR. Se recomandă ca tratamentul să se bazeze pe evaluarea clinică, nu pe detectarea anticorpilor inhibitori prin testul Bethesda.

De asemenea, au fost raportate reacții anamnestice cu creștere a titrului de inhibitori ai factorului VIII uman și/sau factorului VIII porcin la pacienții tratați cu OBIZUR. Aceste creșteri anamnestice pot duce la lipsa eficacității. Dacă se suspectează astfel de anticorpi inhibitori la OBIZUR și există o lipsă a eficacității, trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

Există o lipsă de informații clinice cu privire la dezvoltarea de anticorpi inhibitori față de OBIZUR în urma administrării repetate. Prin urmare, OBIZUR trebuie administrat numai atunci când consideră necesar din punct de vedere clinic. Purpura cutanată extinsă nu necesită neapărat tratament.

OBIZUR este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant din celule renale de pui de hamster. După expunerea la OBIZUR nu au fost detectați la pacienți anticorpi față de proteinele din celulele renale de pui de hamster.

Evenimente cardiovasculare

La pacienții cu factori de risc cardiovascular existenți, terapia de substituție cu factor VIII poate crește riscul cardiovascular.

Evenimente tromboembolice

Activitatea intensă și susținută a factorului VIII în sânge poate predispune la evenimente tromboembolice. Un risc deosebit îl prezintă pacienții cu boli cardiovasculare pre-existente și persoanele vârstnice.

Monitorizarea tratamentului

Activitatea factorului VIII determinată prin testul cromogen este în general mai mică decât activitatea factorului VIII determinată prin testul de coagulare monofazic. Măsurarea activității factorului VIII trebuie întotdeauna efectuată folosind aceeași metodologie de testare la fiecare pacient. Se recomandă testul monofazic, deoarece acesta a fost folosit în determinarea potenței OBIZUR și a ratei medii de recuperare (vezi pct 4.2 și 5.2).

Excipienți

Conținut de sodiu

Acest medicament conține 4,6 mg sodiu pe 1 ml de soluție reconstituită în fiecare flacon, echivalent cu 0,23% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult. Cantitatea din mai multe flacoane trebuie calculată per doză.

De exemplu, pentru un pacient cu greutatea de 70 kg care utilizează doza recomandată de 200 U/kg, sunt necesare 28 de flacoane, ceea ce duce la un aport de sodiu de 128,8 mg per tratament. Acest lucru este echivalent cu 6,44% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

Conținut de polisorbate

Acest medicament conține 0,05 mg de polisorbate 80 per fiecare flacon echivalent cu 0,05 mg per ml de soluție reconstituită. Polisorbații pot determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost raportate interacțiuni ale OBIZUR cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii cu OBIZUR referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale. Experiența privind utilizarea OBIZUR în timpul sarcinii și alăptării nu este disponibilă. De aceea, OBIZUR trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

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

OBIZUR nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Hipersensibilitate sau reacții alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și înțepături la locul injectării, frisoane, eritem facial, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, senzație de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing), sunt posibile și pot progresa spre anafilaxie severă (inclusiv șoc) (vezi pct 4.4).

Pacienții cu hemofilie dobândită pot dezvolta anticorpi inhibitori față de factorul VIII porcin. Anticorpii inhibitori, inclusiv răspunsurile anamnestice, pot duce la o lipsă a eficacității.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos este conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (SOC și termen preferat). În studiul clinic efectuat cu OBIZUR în tratamentul hemofiliei dobândite, 29 de pacienți adulți au fost evaluați pentru siguranță. Nouăsprezece subiecți nu au avut un titru de inhibitor al anti-factorului VIII porcin, detectabil la momentul inițial ($< 0,6$ UB/ml). Dintre cei 19 subiecți, doisprezece nu au prezentat niciun titru detectabil anti-factorul VIII porcin post-tratament, cinci au prezentat o creștere a titrului ($\geq 0,6$ UB/ml), doi subiecți nu au avut probe analizate post-tratament, iar șapte subiecți au dezvoltat reacții anamnestice cu o creștere ≥ 10 UB a inhibitorilor secvenței porcine a factorului uman VIII și/sau a factorului VIII recombinant.

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anamnestică	Foarte frecvente
Investigații diagnostice	Test pozitiv pentru anticorpii inhibitori împotriva factorului VIII porcin (vezi pct. 4.4)	Frecvente

Raportarea reacțiilor adverse suspectat

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

4.9 Supradozaj

Efectele utilizării unor doze de OBIZUR mai mari decât cele recomandate nu au fost caracterizate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factori ai coagulării sanguine, codul ATC: B02BD14

Mecanism de acțiune

OBIZUR este factor VIII recombinant, cu deleție a domeniului B, secvența porcină (susoctocog alfa). Este o glicoproteină.

Imediat după ce este introdus în circulația pacientului, factorul VIII se leagă de factorul von Willebrand (vWF). Complexul factor VIII/factor von Willebrand (vWF) constă din două molecule (factor VIII și vWF) cu funcții fiziologice diferite. Factorul VIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat, care catalizează în cele din urmă conversia protrombinei în trombină. Trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag.

Hemofilia dobândită este o afecțiune rară a coagulării sanguine în care pacienții cu gene normale de factor VIII dezvoltă autoanticorpi inhibitori împotriva factorului VIII. Acești autoanticorpi neutralizează factorul VIII uman circulant, determinând astfel un deficit de factor VIII disponibil. Anticorpii circulanți (inhibitori) împotriva factorului VIII uman au o reactivitate încrucișată minimă sau absentă împotriva OBIZUR. OBIZUR înlocuiește temporar factorul VIII endogen inhibat, necesar pentru o hemostază eficientă.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea administrării OBIZUR pentru tratamentul episoadelor hemoragice grave la pacienți cu hemofilie dobândită cu anticorpi inhibitori autoimuni împotriva factorului VIII uman au fost investigate într-un studiu prospectiv, nerandomizat, deschis, efectuat la 28 de pacienți (18 caucazieni, 6 afroamericani și 4 asiatici). Studiul a inclus pacienți cu hemoragii majore care puneau în pericol viața și/sau un membru, care au necesitat spitalizare.

Toate episoadele hemoragice inițiale au avut un răspuns pozitiv la tratament la 24 de ore după administrarea inițială, evaluat de investigatorul principal. S-a considerat răspuns pozitiv cel în care hemoragia s-a oprit sau a fost diminuată, cu îmbunătățirea clinică sau cu obținerea unei activități a factorului VIII peste o țintă specificată în prealabil.

Răspunsul pozitiv a fost observat la 95% (19/20) dintre pacienții evaluați la 8 ore și la 100% (18/18) la 16 ore. Pe lângă răspunsul la tratament, succesul global al tratamentului a fost determinat de către investigator pe baza posibilității de întrerupere sau reducere a dozei și/sau frecvenței de administrare a OBIZUR. În 24/28 (86%) din cazuri s-a obținut controlul (rezoluția) episodului inițial de sângerare. Dintre pacienții tratați cu OBIZUR ca tratament de primă linie, definit prin neadministrarea anterioară recentă a unor agenți antihemoragici înainte de prima administrare a OBIZUR, la 16/17 (94%) s-a raportat un succes al tratamentului final. La unsprezece pacienți s-a raportat administrarea anterioară de agenți antihemoragici (de exemplu rFVIIa, concentrat de complex protrombină activat, acid tranexamic) înainte de primul tratament cu OBIZUR. Dintre acești 11 pacienți, la 8 s-a înregistrat un succes al tratamentului final (73%).

Doza medie administrată injectabil în tratamentul cu succes al hemoragiei primare a fost de 133 U/kg și doza totală mediană a fost de 1 523 U/kg, pentru o valoare mediană de 6 zile. Numărul median de administrări perfuzabile zilnice per pacient a fost de 1,76 (variind de la 0,2 la 5,6). În perioada inițială de 24 de ore, în studiul clinic a fost utilizată o doză mediană totală de 493 U/kg, cu o medie de 3 perfuzii. Când tratamentul a fost necesar mai mult de 24 de ore, a fost utilizată o doză mediană totală de 1 050 U/kg, cu o administrare mediană de 10,5 perfuzii (doza mediană de 100 U/kg) pentru controlarea episodului hemoragic.

În studiul clinic privind OBIZUR pentru hemofilia dobândită, 29 de pacienți adulți au fost evaluabili, pentru siguranță. Nouăsprezece subiecți nu au prezentat inițial un titru inhibitor al anti-factorului VIII porcine detectabil la momentul inițial ($< 0,6$ UB/ml). Dintre cei 19 subiecți, doisprezece nu au prezentat niciun titru detectabil anti-factorul VIII porcine post-tratament, cinci au prezentat o creștere a titrului ($\geq 0,6$ UB/ml), doi subiecți nu au avut probe analizate post-tratament, iar șapte subiecți au dezvoltat reacții anamnestice cu o creștere ≥ 10 UB a inhibitorilor secvenței porcine a factorului uman VIII și/sau a factorului VIII recombinant.

În studiul clinic privind OBIZUR efectuat la pacienții cu hemofilie congenitală A cu inhibitori FVIII (CHAWI) care au fost supuși intervențiilor chirurgicale, 5 pacienți dintre cei 8 pacienți adulți evaluabili în analiza de siguranță, au avut reacții anamnestice.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu OBIZUR la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul hemofiliei dobândite (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici adunați de la 5 pacienți cu hemofilie A dobândită, într-un moment fără sângerare, sunt prezentați în tabelul 1.

Tabelul 1: Parametrii farmacocinetici individuali pentru activitatea factorului VIII după administrarea dozei finale de OBIZUR la 5 pacienți cu hemofilie dobândită. Pacienții se aflau într-o fază fără sângerare. Activitatea factorului VIII a fost măsurată prin testul de coagulare monofazic.								
Pacienți	Doză (U)	Doză (U/kg)	Activitatea hFVIII de referință (%)	$t_{1/2}$ (ore)	T_{max} (ore)	A_{max} (%)	ASC_{0-t} (%·t)	$ASC_{0-\infty}$ (%·t)
1	5 000	76,7	89	17	0,42	213	3 124	4 988
2	2 934	30,0	18	4,6	0,42	100	694	712
3	7 540	144,2	3	5,3	0,45	74	473	492
4	9 720	206,8	0	1,8	0,50	53	122	135
5	10 000	133,3	N/A	4,2	0,75	178	1 583	1 686

A_{max} = activitatea % maximă observată; ASC_{0-t} = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp din momentul 0 până la ultima concentrație plasmatică măsurabilă; $ASC_{0-\infty}$ = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp din momentul 0 extrapolată la infinit; $t_{1/2}$ = timpul de înjumătățire terminal; T_{max} = timpul până la obținerea activității % maxime observate, N/A = nu se aplică.

Rata medie de recuperare după doza inițială de 200 U/kg a fost de $1,06 \pm 0,75$ U/ml per U/kg (interval 0,10-2,61), fiind determinată prin utilizarea testului de coagulare monofazic.

Deși activitatea factorului VIII determinată prin testul cromogenic este în general mai mică decât activitatea factorului VIII determinată prin testul de coagulare monofazic, în studiul clinic OBI-1-301 activitatea factorului VIII după administrarea perfuzabilă la pacienții cu hemofilie dobândită a avut tendința de a fi mai mare atunci când a fost determinată cu testul cromogenic, în comparație cu cea determinată utilizând testul de coagulare monofazic (vezi pct 4.4).

Anticorpii inhibitori împotriva OBIZUR au fost măsurați cu ajutorul modificării variației Nijmegen a metodei testului Bethesda. Trei dintre pacienții incluși în analiza farmacocinetică au prezentat un titru de inhibitori anti factor VIII porcine la valoarea de referință ($\geq 0,6$ unități Bethesda (UB)/ml). Trei dintre cei cinci pacienți nu au prezentat titruri de anticorpi anti factor VIII porcine după tratament ($< 0,6$ UB/ml, pe baza ultimului rezultat raportat), doi pacienți au prezentat un titru de anticorpi anti factor VIII porcine detectabil ($\geq 0,6$ UB/ml).

Timpul mediu de înjumătățire al OBIZUR la nouă pacienți evaluați în perioada de sângerare a fost de (aproximativ) 10 ore (interval cuprins între 2,6 – 28,6 ore).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței sau toxicitatea după doze repetate. Cu toate acestea, în cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate, incidența și severitatea glomerulopatiei observate la maimuțele cărora li s-a administrat intravenos OBIZUR la doze de 75, 225 și 750 U/kg/zi au avut tendința de a crește în timp.

Nu s-au efectuat studii cu OBIZUR cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Polisorbat 80 (E433)
Clorură de sodiu
Clorură de calciu dihidrat (E509)
Zaharoză
Trometamol
Clorhidrat de trometamol
Citrat de sodiu (E331)

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat, în decurs de cel mult 3 ore după reconstituire.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

O cutie de OBIZUR conține câte 1, 5 sau 10 dintre următoarele

- flacoane cu pulbere (sticlă tip I) cu dop (cauciuc butilic acoperit cu peliculă de fluoropolimer) și un sigiliu detașabil
- seringi preumplute (sticlă tip I) cu dop (cauciuc bromobutilic acoperit cu peliculă de fluoropolimer în zona de contact), un capac din cauciuc bromobutilic pentru vârful și un adaptor de tip Luer Lock
- dispozitiv de transfer al lichidului, cu un vârf ascuțit integral din plastic

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

După reconstituire, soluția este limpede, incoloră, fără particule și are un pH cuprins între 6,8 și 7,2. Osmolalitatea substanței tampon a formulei este cuprinsă în intervalul de la 59 la 65 10% mOsm/kg H₂O.

Înainte de administrare, medicamentul reconstituit trebuie inspectat vizual pentru a se observa orice particule sau modificări de culoare. Soluțiile care prezintă particule sau o modificare de culoare nu trebuie administrate.

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

Preparare

Înainte de a începe reconstituirea, sunt necesare următoarele:

- Numărul calculat de flacoane cu pulbere;
- Același număr de seringi cu solvent de 1 ml și adaptoare sterile pentru flacoane;
- Tamponane cu alcool;
- Seringă sterilă mare care va conține volumul final de medicament reconstituit.

Procedurile de mai jos sunt prezentate ca indicații generale pentru prepararea și reconstituirea OBIZUR. Următoarele instrucțiuni de reconstituire trebuie repetate pentru fiecare flacon cu pulbere ce urmează a fi reconstituit.

Reconstituirea

Se utilizează o tehnică aseptică în timpul procedurii de reconstituire.

1. Se aduce flaconul cu pulbere de OBIZUR și seringă preumplută cu solvent la temperatura camerei.
2. Se îndepărtează capacul din plastic al flaconului cu pulbere de OBIZUR (**Figura A**).
3. Se șterge dopul din cauciuc cu un tampon cu alcool (nu este inclus) și se permite uscarea acestuia înainte de utilizare.
4. Se desprinde învelișul ambalajului adaptorului pentru flacon (**Figura B**). A nu se atinge adaptorul Luer lock (vârful) din centrul adaptorului flaconului. A nu se îndepărta adaptorul flaconului din ambalaj.
5. Se așează ambalajul adaptorului pentru flacon pe o suprafață curată, având adaptorul Luer lock orientat în sus.
6. Se desprinde capacul rezistent la manevrare al seringii preumplute cu solvent (**Figura C**).
7. Ținând bine de ambalajul adaptorului flaconului, se conectează seringă preumplută cu solvent la adaptorul flaconului, împingând vârful seringii în adaptorul Luer lock din centrul adaptorului flaconului și se rotește seringă în sens orar, până la fixarea acesteia. Nu se strânge excesiv (**Figura D**).
8. Se îndepărtează ambalajul din plastic (**Figura E**).
9. Se așează flaconul cu pulbere de OBIZUR pe o suprafață curată, plană și dură. Se așează adaptorul flaconului peste flaconul cu pulbere de OBIZUR și se împinge ferm vârful ascuțit de filtrare al adaptorului flaconului prin centrul discului din cauciuc al flaconului cu pulbere de OBIZUR, până când capacul transparent din plastic se clipsează pe flacon (**Figura F**).
10. Se împinge pistonul în jos pentru a injecta ușor toată cantitatea de solvent din seringă în flaconul cu pulbere de OBIZUR.
11. Se răsuflă ușor (printr-o mișcare circulară) flaconul cu pulbere de OBIZUR fără a îndepărta seringă, până când toată pulberea este complet dizolvată/reconstituită (**Figura G**). Înainte de administrare, soluția reconstituită trebuie inspectată vizual pentru a se observa orice particule. A nu se utiliza dacă se observă particule sau o modificare de culoare.

12. Se ține cu o mână flaconul și adaptorul flaconului, iar cu cealaltă mână se strânge ferm corpul seringii preumplute cu solvent și, printr-o mișcare în sens antiorar, se deșurubează seringă din adaptorul flaconului (**Figura H**).
13. OBIZUR trebuie utilizat imediat și în decurs de cel mult 3 ore de la reconstituire atunci când este păstrat la temperatura camerei.

Figura A

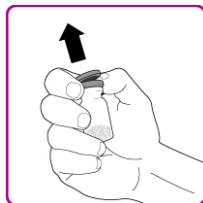


Figura B

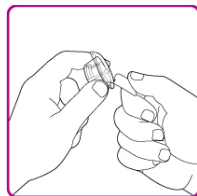


Figura C

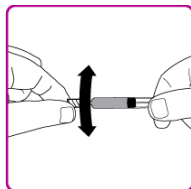


Figura D

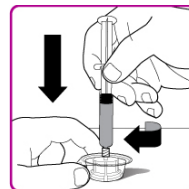


Figura E

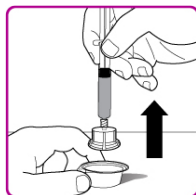


Figura F

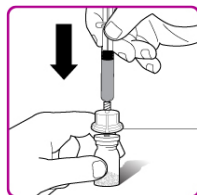


Figura G

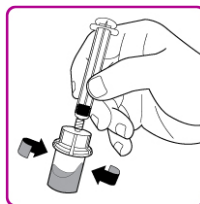
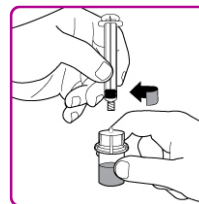


Figura H



Administarea

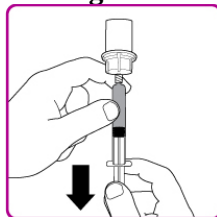
Exclusiv pentru injectare intravenoasă.

- Înainte de administrare, se inspectează soluția reconstituită de OBIZUR pentru a observa orice particule sau modificări de culoare. Soluția trebuie să aibă un aspect limpede și să fie incoloră. A nu se administra dacă se observă particule sau o modificare de culoare.
- A nu se administra OBIZUR prin aceeași tubulatură sau în același recipient cu alte medicamente.

Utilizând o tehnică aseptică, se administrează respectând următoarea procedură:

1. După reconstituirea tuturor flacoanelor, se conectează o seringă mare la adaptorul flaconului, împingând ușor vârful seringii în adaptorul luer lock din centrul adaptorului flaconului și se rotește seringă în sens orar, până la fixarea acesteia.
2. Se întoarce flaconul; se împinge aerul din seringă în flacon și se extrage soluția reconstituită de OBIZUR în seringă (**Figura I**).
3. Se deșurubează în sens antiorar seringă mare din adaptorul flaconului și se repetă acest proces pentru toate flacoanele de OBIZUR reconstituite, până când se atinge volumul total ce urmează a fi administrat.
4. Se administrează intravenos soluția de OBIZUR reconstituită, cu o viteză de 1 – 2 ml pe minut.

Figura I



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1035/001
EU/1/15/1035/002
EU/1/15/1035/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 noiembrie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford
MA 01757
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

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

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

• Planul de management al riscului (PMR)

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

Înainte de lansarea OBIZUR în fiecare stat membru, DAPP trebuie să convină cu privire la conținutul și formatul programului educațional, inclusiv la mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție, precum și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea națională competentă.

Programul educațional are rolul de a reduce la minimum riscul de erori de dozare la administrare.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este comercializat OBIZUR, toți profesioniștii din domeniul sănătății care vor prescrie și distribui OBIZUR vor avea acces la/primesc următorul pachet educațional:

- Materiale educaționale pentru medic.

Materialele educaționale pentru medic trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Materialele de instruire ale profesioniștilor din domeniul sănătății.

Materialele de instruire ale profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente esențiale:

- Broșura pentru profesionistul din domeniul sănătății, inclusiv un calcul detaliat al numărului de flacoane pentru un pacient care cântărește, de exemplu, 70 kg:
- Un videoclip on-line care să prezinte în detaliu calculul dozei necesare și administrarea medicamentului.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
DAPP trebuie să furnizeze actualizări anuale cu privire la orice informații noi privind siguranța și eficacitatea OBIZUR, pentru a asigura monitorizarea adecvată privind eficacitatea și siguranța OBIZUR în tratamentul episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie dobândită cauzată de anticorpi la factorul VIII.	Anual, în cadrul reevaluării anuale

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

OBIZUR 500 U pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
susoctocog alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

După reconstituire, un ml de soluție conține factor VIII antihemofilic (recombinant), secvență porcină, susoctocog alfa aproximativ 500 U.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: polisorbat 80 (E433), clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), zaharoză, trometamol, clorhidrat de trometamol, citrat de sodiu (E331).
A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Un, cinci, zece flacon/flacoane
O, cinci, zece seringă/î preumplută/e cu solvent
Un, cinci, zece adaptor/adaptoare pentru flacoane

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se utiliza imediat sau în cel mult 3 ore de la reconstituire.

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

Baxalta Innovations GmbH

1221 Viena

Austria

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1035/001 1 flacon

EU/1/15/1035/002 5 flacoane

EU/1/15/1035/003 10 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

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

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

OBIZUR 500 U pulbere pentru soluție injectabilă
susoctocog alfa
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Utilizare unică.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 U

6. ALTE INFORMAȚII

logo Baxalta

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII PREUMPLUTE CU SOLVENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru OBIZUR
apă pentru preparate injectabile

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

OBIZUR 500 U pulbere și solvent pentru soluție injectabilă susoctocog alfa

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

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este OBIZUR și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze OBIZUR
3. Cum se administrează OBIZUR
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează OBIZUR
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este OBIZUR și pentru ce se utilizează

OBIZUR conține substanța activă susoctocog alfa, factorul VIII antihemofilic, secvența porcină. Factorul VIII este necesar pentru formarea cheagurilor de sânge, în vederea opririi sângerării. În cazul pacienților cu hemofilie dobândită, factorul VIII nu funcționează în mod corespunzător din cauza faptului că pacientul a dezvoltat anticorpi la propriul factor VIII, care neutralizează acest factor al coagulării.

OBIZUR este utilizat pentru tratamentul sângerărilor la adulți cu hemofilie dobândită (o afecțiune a coagulării determinată de lipsa activității factorului VIII, din cauza dezvoltării de anticorpi). Acești anticorpi au un efect neutralizant împotriva OBIZUR mai mic decât împotriva factorului VIII uman.

OBIZUR restabilește activitatea deficitară a factorului VIII și ajută la formarea de cheaguri la locul sângerării.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze OBIZUR

Medicamentul se administrează numai în spital. Este obligatorie supravegherea clinică a sângerării pacientului.

Nu trebuie să vi se administreze OBIZUR

- dacă sunteți alergic la susoctocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă sunteți alergic la proteinele de hamster (urme de proteine pot exista în OBIZUR, ca urmare a procesului de fabricație);
- dacă aveți hemofilie congenitală A cu inhibitori.

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze OBIZUR, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Hipersensibilitate

Există un risc minor de a dezvolta o reacție alergică la OBIZUR. Trebuie să cunoașteți semnele de debut ale reacțiilor alergice (pentru semne și simptome, vezi pct. 4). Dacă apare oricare dintre simptome, injectarea trebuie oprită. Simptomele severe, incluzând dificultățile la respirație și leșinul (stare de leșin) necesită instituirea tratamentului de urgență în spital.

Inhibitori

Medicul dumneavoastră poate verifica dacă aveți anticorpi inhibitori față de factorul VIII porcin și dacă prezentați creșteri ale acestor anticorpi.

Medicul dumneavoastră va verifica factorul VIII din sânge, pentru a confirma faptul că vă este administrată o cantitate suficientă de factor VIII. De asemenea, medicul dumneavoastră va verifica dacă sângerarea este controlată adecvat.

Evenimente cardiovasculare

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți în prezent sau ați avut în trecut o afecțiune cardiovasculară sau dacă aveți un risc cunoscut de tromboză (afecțiuni determinate de cheagurile de sânge existente în vasele normale), deoarece nu poate fi exclusă posibilitatea apariției afecțiunilor tromboembolice la valori mari și menținute crescute ale factorului VIII.

Copii și adolescenți

Nu există informații cu privire la utilizarea OBIZUR la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

OBIZUR împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Nu sunt cunoscute interacțiuni ale OBIZUR cu alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

OBIZUR nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

OBIZUR conține sodiu

Acest medicament conține 4,6 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) pe mililitru, după reconstituire. Aceasta este echivalentă cu 0,23% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult. Cantitatea din mai multe flacoane trebuie calculată per doză.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă urmați o dietă cu conținut redus de sare.

OBIZUR conține polisorbate 80

Acest medicament conține până la 0,05 mg de polisorbate 80 per fiecare ml de soluție reconstituită, echivalent cu 0,05 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum se administrează OBIZUR

Tratamentul cu OBIZUR va fi realizat de un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie (tulburări de coagulare).

Medicul dumneavoastră va calcula doza de OBIZUR (în unități sau U) în funcție de starea dumneavoastră și de greutatea corporală. Frecvența și durata administrării vor depinde de efectul

OBIZUR asupra dumneavoastră. De obicei, tratamentul de substituție cu OBIZUR este un tratament temporar, până la oprirea sângerării sau până când anticorpii împotriva propriului factor VIII sunt eliminați.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza anticorpii față de OBIZUR.

Doza inițială recomandată este de 200 U per kilogram corp, administrată prin injecție intravenoasă.

Medicul dumneavoastră va măsura regulat activitatea factorului VIII, pentru a decide doza ulterioară de OBIZUR și intervalul de administrare a dozelor.

Sângerarea va răspunde, de obicei, la tratament în primele 24 de ore, iar medicul dumneavoastră va ajusta doza și durata tratamentului cu OBIZUR până la oprirea hemoragiei. Volumul total de OBIZUR reconstituit trebuie administrat cu o viteză de 1 - 2 ml pe minut.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Dacă apar reacții alergice severe, neașteptate, trebuie oprită imediat injectarea. Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat dacă aveți unul din următoarele simptome precoce:

- Umflare a buzelor și limbii;
- Arsuri și înțepături la locul de injectare;
- Frisoane, înroșire a feței;
- Erupții pe piele, mâncărime generalizată;
- Dureri de cap, tensiune arterială mică;
- Letargie, greață, agitație;
- Bătăi rapide ale inimii, senzație de presiune în piept;
- Furnicături, vărsături;
- Respirație șuierătoare.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10)

- Dezvoltarea anticorpilor și creșteri ale anticorpilor preexistenți împotriva medicamentului, ceea ce poate duce la lipsa eficacității, cu sângerare continuă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează OBIZUR

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare inscripționată pe cutie, pe flacon și pe seringă preumplută după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat, în decurs de cel mult 3 ore după ce pulberea este complet dizolvată.

După reconstituire soluția trebuie să aibă un aspect limpede și să fie incoloră.
A nu se administra dacă se observă particule sau o modificare de culoare.

Deoarece acest medicament este utilizat în timpul spitalizării, personalul spitalului este responsabil pentru păstrarea corectă a acestui medicament înainte și în timpul utilizării sale, precum și pentru eliminarea corectă.

Numele și numărul lotului

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când se utilizează OBIZUR să fie înregistrat numele și numărul lotului medicamentului de către profesionistul în domeniul sănătății, pentru a se menține o legătură între tratamentul dumneavoastră și lotul medicamentului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține OBIZUR

- Substanța activă este susoctocog alfa (factorul VIII antihemofilic, secvența porcină, produs prin tehnologia ADN-ului recombinant). Fiecare flacon cu pulbere conține susoctocog alfa 500 U.
- Celelalte componente din pulbere sunt polisorbitat 80 (E433) (vezi pct. 2 „OBIZUR conține polisorbitat 80”), clorură de sodiu (vezi pct. 2 „OBIZUR conține sodiu”), clorură de calciu dihidrat (E509), zaharoză, trometamol, clorhidrat de trometamol și citrat de sodiu (E331).
- Solventul este 1 ml de apă pentru preparate injectabile.

Cum arată OBIZUR și conținutul ambalajului

O cutie conține 1, 5 sau 10 din următoarele:

- flacon din sticlă cu pulbere albă de OBIZUR 500, cu dop din cauciuc butilic acoperit cu peliculă de fluoropolimer și un sigiliu detașabil;
- seringă din sticlă preumplută, cu dop din cauciuc bromobutilic acoperit cu peliculă de fluoropolimer în zona de contact, cu 1 ml de apă pentru preparate injectabile, cu un capac din cauciuc bromobutilic pentru vârful și un adaptor de tip Luer lock;
- dispozitiv de transfer al lichidului, cu un vârful ascuțit integral din plastic.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 27
1221 Viena
Austria

Fabricantul

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

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

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Takeda България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Тел.: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Тlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Тел.: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Тел.: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Тел.: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Тел: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Тел.: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Тел.: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Тел/Тел: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Тел.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Тел.: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Тел.: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Тlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Тел.: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Тел.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Тел.: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Тел.: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Тел.: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Тел.: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel.: +39 06 502601
medinfoEMA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel.: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMA@takeda.com

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

INSTRUCȚIUNI PENTRU PREPARARE ȘI ADMINISTRAREPrepararea

Înainte de a începe reconstituirea, aveți nevoie de următoarele:

- Numărul calculat de flacoane cu pulbere;
- Același număr de seringi cu solvent de 1 ml și adaptoare sterile pentru flacoane;
- Tampoane cu alcool;
- Seringă sterilă mare ce va conține volumul final de medicament reconstituit.

Procedurile de mai jos sunt prezentate ca indicații generale pentru prepararea și reconstituirea OBIZUR. Repetați următoarele instrucțiuni de reconstituire pentru fiecare flacon cu pulbere ce urmează a fi reconstituit.

Reconstituirea

Utilizați o tehnică aseptică în timpul procedurii de reconstituire.

1. Aduceți flaconul cu pulbere de OBIZUR și seringă preumplută cu solvent la temperatura camerei.
2. Îndepărtați capacul din plastic al flaconului cu pulbere de OBIZUR (**Figura A**).
3. Ștergeți dopul din cauciuc cu un tampon cu alcool (nu este inclus) și permiteți acestuia să se usuce înainte de utilizare.
4. Desprindeți învelișul ambalajului adaptorului pentru flacon (**Figura B**). Nu atingeți adaptorul Luer lock (vârful) din centrul adaptorului flaconului. Nu îndepărtați adaptorul flaconului din ambalaj.

5. Așezați ambalajul adaptorului pentru flacon pe o suprafață curată, având adaptorul Luer lock orientat în sus.
6. Desprindeți capacul rezistent la manevrare al seringii preumplute cu solvent (**Figura C**).
7. Ținând bine de ambalajul adaptorului flaconului, conectați seringă preumplută cu solvent la adaptorul flaconului, împingând vârful seringii în adaptorul Luer lock din centrul adaptorului flaconului și rotind seringă în sens orar până la fixarea acesteia. Nu strângeți excesiv (**Figura D**).
8. Îndepărtați ambalajul din plastic (**Figura E**).
9. Așezați flaconul cu pulbere de OBIZUR pe o suprafață curată, plană și dură. Așezați adaptorul flaconului peste flaconul cu pulbere de OBIZUR și împingeți ferm vârful ascuțit de filtrare al adaptorului flaconului prin centrul discului din cauciuc al flaconului cu pulbere de OBIZUR până când capacul transparent din plastic se clipsează pe flacon (**Figura F**).
10. Împingeți pistonul în jos pentru a injecta ușor toată cantitatea de solvent din seringă în flaconul cu pulbere de OBIZUR.
11. Răsuciți ușor (printr-o mișcare circulară) flaconul cu pulbere de OBIZUR fără a îndepărta seringă, până când toată pulberea este complet dizolvată/reconstituită (**Figura G**). Înainte de administrare, soluția reconstituită trebuie inspectată vizual pentru a se observa orice particule. A nu se utiliza dacă se observă particule sau o modificare de culoare.
12. Țineți cu o mână flaconul cu pulbere și adaptorul flaconului, iar cu cealaltă mână strângeți ferm corpul seringii preumplute cu solvent și, printr-o mișcare în sens antiorar, deșurubați seringă din adaptorul flaconului (**figura H**).
13. Utilizați OBIZUR imediat și în decurs de cel mult 3 ore de la reconstituire, atunci când îl păstrați la temperatura camerei.

Figura A

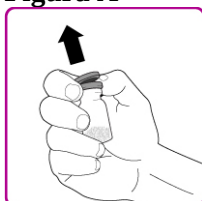


Figura B

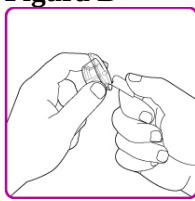


Figura C

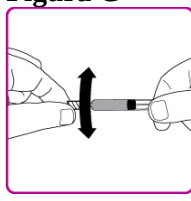


Figura D

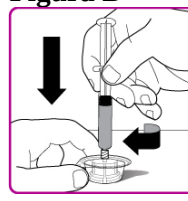


Figura E

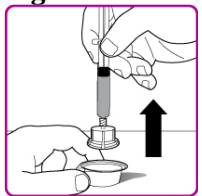


Figura F

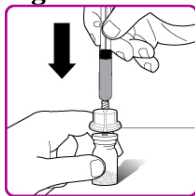


Figura G

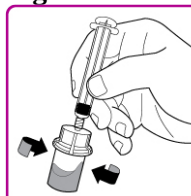
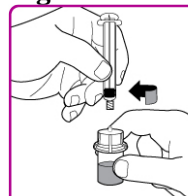


Figura H



Administrarea

Exclusiv pentru injectare intravenoasă.

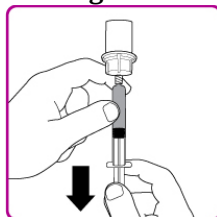
- Înainte de administrare, inspectați soluția reconstituită de OBIZUR pentru a observa orice particule sau modificări de culoare. Soluția trebuie să aibă un aspect limpede și să fie incoloră. A nu se administra dacă se observă particule sau o modificare de culoare.
- A nu se administra OBIZUR prin aceeași tubulatură sau în același recipient cu alte medicamente.

Utilizând o tehnică aseptică, administrați respectând următoarea procedură:

1. După reconstituirea tuturor flacoanelor, conectați o seringă mare la adaptorul flaconului, împingând ușor vârful seringii în adaptorul Luer lock din centrul adaptorului flaconului și rotind seringă în sens orar până la fixarea acesteia.
2. Întoarceți flaconul; împingeți aerul din seringă în flacon și extrageți soluția reconstituită de OBIZUR în seringă (**Figura I**).

3. Deșurubați în sens antiorar seringa mare din adaptorul flaconului și repetați acest proces pentru toate flacoanele de OBIZUR reconstituite până când se atinge volumul total ce urmează a fi administrat.
4. Administrați intravenos soluția de OBIZUR reconstituită, cu o viteză de 1 - 2 ml pe minut.

Figura I



Calcularea dozei inițiale necesare de OBIZUR pentru un pacient se determină pe baza următoarelor formule:

$$\text{Doza inițială (U/kg)} \div \text{Concentrația medicamentului (U/flacon)} \times \text{Greutate (kg)} = \text{Număr de flacoane}$$

De exemplu, pentru un pacient cu greutatea de 70 kg, numărul flacoanelor necesare pentru doza inițială va fi calculat astfel:

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/flacon} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ flacoane}$$

Schema terapeutică

Doza inițială recomandată este de 200 U pe kilogram corp, administrată prin injecție intravenoasă.

Tipul sângerării	Activitatea țintă necesară de factor VIII (unități pe dl sau % din normal)	Doza inițială (unități pe kg)	Doză ulterioară	Frecvența de administrare a dozelor ulterioare și durata administrării
Hemoragie musculară superficială ușoară până la moderată/fără compromitere neurovasculară și hemoragie articulară	> 50%	200	Dozele ulterioare se determină în funcție de răspunsul clinic și pentru a menține activitatea țintă necesară de factor VIII	Se repetă la interval de 4 - 12 ore, frecvența poate fi ajustată în funcție de răspunsul clinic și activitatea măsurată a factorului VIII
Hemoragie majoră moderată sau severă intramusculară, retroperitoneală, gastrointestinală, intracraniană	> 80%			