

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

OBIZUR 500 U polvere e solvente per soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 500 unità di fattore VIII antiemofilico (ricombinante) con delezione del dominio B, con sequenza porcina, susoctocog alfa.

OBIZUR contiene circa 500 U/ml di susoctocog alfa dopo la ricostituzione.

La potenza (U) viene determinata utilizzando il saggio di coagulazione a uno stadio (OSCA, one-stage coagulation assay). L'attività specifica di OBIZUR è di circa 10.000 U/mg di proteina.

OBIZUR (fattore VIII antiemofilico (ricombinante), con sequenza porcina) è una proteina purificata costituita da 1448 aminoacidi con una massa molecolare di circa 175 kDa.

Viene prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante (rDNA) da cellule renali di criceti neonati (BHK, baby hamster kidney). Le cellule BHK vengono messe in coltura in un mezzo contenente siero fetale bovino. Il processo di produzione non prevede l'impiego di siero umano e di prodotti proteici umani e non contiene altri materiali di derivazione animale.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 4,4 mg (198 mM) di sodio per ml di soluzione ricostituita.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è bianca.

Il solvente è limpido e incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento degli episodi emorragici in pazienti con emofilia acquisita causata da anticorpi nei confronti del fattore VIII.

OBIZUR è indicato negli adulti.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con OBIZUR deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Il prodotto deve essere somministrato solamente in regime di ricovero. Si richiede la sorveglianza clinica dello stato emorragico del paziente.

### Posologia

La dose, la frequenza e la durata della terapia con OBIZUR dipendono dalla sede, dall'entità e dalla severità dell'episodio emorragico, dall'attività desiderata del fattore VIII e dalla condizione clinica del paziente.

Il numero delle unità di fattore VIII somministrate è espresso in unità (U) che sono derivate da uno standard interno calibrato con l'attuale standard dell'OMS per i prodotti a base di fattore VIII. Una unità (U) di attività di fattore VIII equivale alla quantità di fattore VIII in un ml di plasma umano normale.

La dose iniziale raccomandata è di 200 U per chilogrammo di peso corporeo, somministrata per iniezione endovenosa (vedere paragrafo 6.6).

La dose iniziale di OBIZUR necessaria per un determinato paziente si calcola per mezzo della formula:

$$\text{Dose iniziale (U/kg)} \div \text{Concentrazione del medicinale (U/flaconcino)} \times \text{Peso corporeo (kg)} = \text{Numero di flaconcini}$$

Esempio del calcolo del numero di flaconcini per la dose iniziale per un soggetto che pesa 70 kg:  
 $200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/flaconcino} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ flaconcini}$

Effettuare il monitoraggio dell'attività del fattore VIII e delle condizioni cliniche 30 minuti dopo la prima iniezione e 3 ore dopo la somministrazione di OBIZUR.

Effettuare il monitoraggio dell'attività del fattore VIII immediatamente prima e 30 minuti dopo le somministrazioni successive e fare riferimento alla tabella qui sotto per i livelli minimi target del fattore VIII raccomandati.

Si raccomanda di utilizzare il saggio di coagulazione a uno stadio per il fattore VIII dal momento che è stato impiegato nella determinazione della potenza di OBIZUR e del tasso medio di recupero (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

La dose e la frequenza di somministrazione devono essere basate sui risultati dell'attività del fattore VIII (da mantenere entro i limiti raccomandati) e sulla risposta clinica ottenuta.

I dati di efficacia e di sicurezza nei pazienti con emofilia acquisita sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

## Fase iniziale

Tipo di emorragia	Attività minima desiderata del fattore VIII (unità per dl oppure % del valore normale)	Dose iniziale (unità per kg)	Dose successiva	Frequenza e durata della somministrazione successiva
Sanguinamento da lieve a moderato dai muscoli superficiali/ assenza di compromissione neurovascolare e di emorragia articolare	> 50%	200	Determinare le dosi successive sulla base della risposta clinica e in modo da mantenere l'attività minima desiderata del fattore VIII	Somministrare ogni 4-12 ore, regolando la frequenza sulla base della risposta clinica e dell'attività misurata del fattore VIII
Emorragia intramuscolare, retroperitoneale, gastrointestinale, intracranica, da moderata importante a severa	> 80%			

## Fase di risoluzione

Una volta ottenuta la risposta da parte dell'emorragia, di solito nelle prime 24 ore, proseguire con una dose di OBIZUR tale da mantenere l'attività minima del fattore VIII sul 30-40% fino al controllo dell'emorragia. L'attività massima del fattore VIII nel sangue non deve superare il 200%.

La durata del trattamento dipende dal giudizio clinico.

### *Popolazione pediatrica*

Attualmente l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni con emofilia congenita o nei rari casi di emofilia acquisita, non è autorizzato.

### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Il volume totale di OBIZUR ricostituito deve essere somministrato a una velocità di 1-2 ml al minuto.

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

## 4.3 Controindicazioni

Reazioni anafilattiche note al principio attivo, la proteina di criceto, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con OBIZUR. Il prodotto contiene tracce di proteine di criceto.

Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico. I pazienti devono essere informati dei segni iniziali delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, sibilo, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock deve essere effettuato il trattamento medico standard per lo shock.

#### Formazione di anticorpi inibitori

Anticorpi inibitori nei confronti del fattore VIII porcino (misurati utilizzando una modifica della variazione di Nijmegen del saggio Bethesda) sono stati rilevati prima e dopo l'esposizione a OBIZUR. Titoli di inibitori fino a 29 unità Bethesda sono stati registrati al basale in soggetti che comunque hanno risposto positivamente a OBIZUR. Si deve basare il trattamento sul giudizio clinico e non sulla rilevazione di anticorpi inibitori con il saggio Bethesda.

Le informazioni cliniche sullo sviluppo di anticorpi inibitori nei confronti di OBIZUR dopo somministrazioni ripetute sono carenti. Dunque OBIZUR deve essere somministrato solamente quando lo si ritenga clinicamente necessario. La porpora cutanea estesa non richiede necessariamente di essere trattata.

OBIZUR viene prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante da cellule renali di criceti neonati. Anticorpi nei confronti della proteina delle cellule renali di criceti neonati non sono stati rilevati dopo l'esposizione a OBIZUR.

Livelli di attività del fattore VIII nel sangue persistentemente elevati possono predisporre a eventi tromboembolici. Particolarmente a rischio sono i soggetti con malattia cardiovascolare preesistente e gli anziani.

Se è necessario eseguire un cateterismo venoso, si deve considerare il rischio di complicanze legate al catetere, come le trombosi della sede del catetere.

L'attività del fattore VIII determinata con saggio cromogenico di solito è inferiore all'attività del fattore VIII determinata con il saggio di coagulazione a uno stadio. Nell'effettuare la misurazione dell'attività del fattore VIII si deve impiegare sempre la stessa metodologia in ogni singolo paziente. Si raccomanda di utilizzare il saggio di coagulazione a uno stadio dal momento che è stato impiegato nella determinazione della potenza e del tasso medio di recupero di OBIZUR (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Nome e numero di lotto

Si raccomanda vivamente di annotare il nome e il numero di lotto del prodotto a ogni somministrazione di OBIZUR a un paziente, per mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del medicinale.

#### Contenuto di sodio

Ogni flaconcino contiene 4,4 mg (198 mM) di sodio per ml di soluzione ricostituita. Di ciò devono tenere conto i pazienti che seguono una dieta iposodica.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono state segnalate interazioni di OBIZUR con altri medicinali.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con OBIZUR. Non sono disponibili informazioni sull'uso di OBIZUR durante la gravidanza e l'allattamento. Quindi durante la gravidanza e l'allattamento con latte materno OBIZUR deve essere usato solo se chiaramente indicato.

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

OBIZUR non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e irritazione in sede di iniezione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, vellichio, vomito, sibilo) sono possibili e possono progredire verso una anafilassi severa (compreso lo shock) (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con emofilia acquisita possono sviluppare anticorpi inibitori nei confronti del fattore VIII porcino.

##### Tabella delle reazioni avverse

La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC, system organ classification, e livello dei termini preferiti). Nella sperimentazione clinica di OBIZUR per l'emofilia acquisita, 29 soggetti adulti sono risultati valutabili per la sicurezza.

Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Termine preferito MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>
Esami diagnostici	Test per anticorpi inibitori anti-fattore VIII porcino positivo (vedere paragrafo 4.4)	Comune

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Gli effetti di dosi di OBIZUR superiori a quelle raccomandate non sono stati descritti.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue, sequenza porcina. codice ATC: B02BD14

##### Meccanismo d'azione

OBIZUR è un fattore VIII ricombinante, con delezione del dominio B, con sequenza porcina (susoctocog alfa). È una glicoproteina.

Immediatamente dopo essere stato rilasciato nella circolazione del paziente, il fattore VIII si lega al fattore di von Willebrand (FvW). Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand è costituito da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato, il quale converte quindi la protrombina in trombina. La trombina converte poi il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo.

L'emofilia acquisita è un raro disturbo emorragico nel quale pazienti con geni per il fattore VIII normali sviluppano autoanticorpi inibitori nei confronti del fattore VIII. Questi autoanticorpi neutralizzano il fattore VIII umano circolante creando quindi un deficit di fattore VIII disponibile. La reattività crociata tra gli anticorpi (inibitori) circolanti mirati sul fattore VIII umano e OBIZUR è minima o assente.

OBIZUR rimpiazza temporaneamente il fattore VIII endogeno inibito necessario per un'emostasi efficiente.

#### Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di OBIZUR nel trattamento di episodi emorragici seri in soggetti con emofilia acquisita con anticorpi inibitori autoimmuni nei confronti del fattore VIII umano sono state esaminate in una sperimentazione prospettica, non randomizzata, in aperto, condotta su 28 soggetti (18 caucasici, 6 neri e 4 asiatici). La sperimentazione includeva soggetti che presentavano emorragia potenzialmente fatale o tale da poter mettere a repentaglio la conservazione dell'arto, che richiedeva il ricovero ospedaliero.

In base alla valutazione dello sperimentatore principale, tutti gli episodi emorragici iniziali hanno risposto positivamente al trattamento entro 24 ore dalla somministrazione iniziale. La risposta positiva consisteva nel blocco o nella riduzione dell'emorragia, con miglioramento clinico o con un'attività del fattore VIII superiore a un livello specificato a priori.

Una risposta positiva è stata osservata nel 95% (19/20) dei soggetti valutati a 8 ore e nel 100% (18/18) dei soggetti valutati a 16 ore. Oltre alla risposta al trattamento, il successo complessivo del trattamento è stato determinato dallo sperimentatore in base alla possibilità di interrompere o ridurre la dose e/o la frequenza di somministrazione di OBIZUR. Complessivamente, in 24 dei 28 soggetti (86%) è stato ottenuto il controllo (risoluzione) dell'episodio emorragico iniziale. Tra i soggetti trattati con OBIZUR come terapia di prima linea, definita come nessun utilizzo immediatamente precedente di agenti antiemorragici prima del primo trattamento con OBIZUR, 16/17 (94%) hanno riportato il successo conclusivo del trattamento. Per 11 soggetti è stata descritta la somministrazione di agenti antiemorragici (es. rFVIIa, concentrato di complesso protrombinico attivato, acido tranexamico) prima del primo trattamento con OBIZUR. Di questi 11 soggetti, otto hanno ottenuto il successo conclusivo del trattamento (73%).

La dose mediana iniettabile per trattare con esito positivo l'emorragia primaria è stata di 133 U/kg e la dose mediana totale di 1523 U/kg su un periodo mediano di 6 giorni. Il numero mediano di infusioni giornaliere per soggetto è stato di 1,76 (range: 0,2-5,6). Nell'arco delle prime 24 ore, la dose totale mediana utilizzata nello studio clinico è stata di 493 U/kg, con una mediana di 3 infusioni. Quando è stato necessario prolungare il trattamento oltre le 24 ore, è stata utilizzata una dose totale mediana di 1050 U/kg con una mediana di 10,5 infusioni (dose mediana di 100 U/kg) per controllare un episodio emorragico.

#### Altre informazioni

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con OBIZUR in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'emofilia acquisita (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La Tabella 1 presenta i dati di farmacocinetica relativi a 5 soggetti con emofilia acquisita non in stato emorragico.

<b>Tabella 1: Dati di farmacocinetica individuali per l'attività del fattore VIII dopo la somministrazione della dose finale di OBIZUR a 5 soggetti con emofilia acquisita. I soggetti non erano in stato emorragico. L'attività del fattore VIII è stata misurata con il saggio di coagulazione a uno stadio.</b>								
Soggetto	Dose (U)	Dose (U/kg)	Attività del hFVIII al basale (%)	t <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>max</sub> (h)	A <sub>max</sub> (%)	AUC <sub>0-t</sub> (%t)	AUC <sub>0-∞</sub> (%t)
1	5000	76,7	89	17	0,42	213	3124	4988
2	2934	30,0	18	4,6	0,42	100	694	712
3	7540	144,2	3	5,3	0,45	74	473	492
4	9720	206,8	0	1,8	0,50	53	122	135
5	10000	133,3	N/D	4,2	0,75	178	1583	1686

A<sub>max</sub> = attività % massima osservata; AUC<sub>0-t</sub> = area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo 0 all'ultima concentrazione misurabile; AUC<sub>0-∞</sub> = area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo 0 estrapolata all'infinito; t<sub>1/2</sub> = emivita terminale; T<sub>max</sub> = tempo all'attività % massima osservata; N/D = non disponibile.

Il tasso medio di recupero dopo la dose iniziale di 200 U/kg è stato di 1,06 ± 0,75 U/ml per U/kg (range 0,10-2,61) misurato con il saggio di coagulazione a uno stadio.

Benché l'attività del fattore VIII determinata con saggio cromogenico di solito sia generalmente inferiore all'attività del fattore VIII determinata con il saggio di coagulazione a uno stadio, le attività post-infusionali del fattore VIII nei pazienti con emofilia acquisita nello studio clinico OBI-1-301 hanno mostrato una tendenza a essere più elevate quando determinate con il saggio cromogenico anziché con il saggio di coagulazione a uno stadio (vedere paragrafo 4.4).

Gli anticorpi inibitori nei confronti di OBIZUR sono stati misurati utilizzando una modifica della variazione di Nijmegen del metodo del saggio Bethesda. Tre soggetti inclusi nell'analisi farmacocinetica presentavano un titolo rilevabile di inibitori anti-fattore VIII porcino al basale (≥ 0,6 unità Bethesda (BU)/ml). Tre dei cinque soggetti non presentavano titoli anti-fattore VIII porcino rilevabili dopo il trattamento (< 0,6 BU/ml sulla base dell'ultimo risultato riportato), due soggetti presentavano un titolo anti-fattore VIII porcino rilevabile (≥ 0,6 BU/ml).

L'emivita media di OBIZUR in nove soggetti valutabili in stato emorragico è risultata pari a (circa) 10 ore (intervallo 2,6-28,6 ore).

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* o tossicità a dosi ripetute. Tuttavia, negli studi di tossicità a dosi ripetute, l'incidenza e la severità della glomerulopatia osservata nelle scimmie alle quali OBIZUR era stato somministrato alle dosi di 75, 225 e 750 U/kg/die hanno mostrato una tendenza ad aumentare nel tempo. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con OBIZUR.



## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

Polisorbato 80  
Cloruro di sodio  
Cloruro di calcio diidrato  
Saccarosio  
Tris Base  
Tris HCl  
Tri-sodio citrato diidrato

#### Solvente

Acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente, ma non oltre 3 ore dopo la ricostituzione.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Una confezione di OBIZUR contiene 1, 5 o 10 di ognuno dei seguenti

- flaconcini di polvere (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica) e chiusura flip-off
- siringhe preriempite (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica), cappuccio di gomma e adattatore luer lock
- dispositivo per il trasferimento del liquido con perforatore integralmente in plastica

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore, priva di particelle e ha un pH compreso tra 6,8 e 7,2. L'osmolalità del tampone della formulazione varia tra 59 e 65 10% mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

Prima della somministrazione il medicinale ricostituito deve essere ispezionato visivamente per l'eventuale presenza di particolato e di alterazione del colore. Le soluzioni con particelle o alterazioni del colore non devono essere somministrate.

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

### *Preparazione*

Prima di avviare la ricostituzione è necessario disporre di:

- Numero calcolato di flaconcini di polvere
- Lo stesso numero di siringhe con solvente da 1 ml e di adattatori per flaconcini sterili
- Tamponcini imbevuti d'alcol
- Siringa capiente sterile in grado di contenere il volume finale del prodotto ricostituito

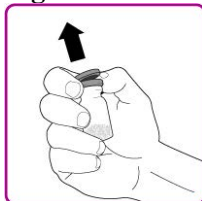
Le procedure riportate qui sotto vengono fornite come linee guida generali alla preparazione e alla ricostituzione di OBIZUR. Ripetere le istruzioni per la ricostituzione che seguono per ogni flaconcino di polvere da ricostituire.

### *Ricostituzione*

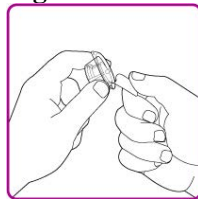
Durante la procedura di ricostituzione utilizzare una tecnica asettica.

1. Portare il flaconcino di OBIZUR polvere e la siringa preriempita con il solvente a temperatura ambiente.
2. Rimuovere il cappuccio in plastica dal flaconcino di OBIZUR polvere (**Figura A**).
3. Strofinare il tappo in gomma con un tamponcino imbevuto d'alcol (non fornito) e lasciare che asciughi prima di utilizzarlo.
4. Staccare la copertura della confezione dell'adattatore del flaconcino (**Figura B**). Non toccare (l'estremità del) luer lock al centro dell'adattatore del flaconcino. Non rimuovere dalla confezione l'adattatore del flaconcino.
5. Porre la confezione dell'adattatore del flaconcino su una superficie pulita con il luer lock rivolto verso l'alto.
6. Staccare il cappuccio antimanomissione della siringa preriempita con il solvente (**Figura C**).
7. Tenendo saldamente la confezione dell'adattatore del flaconcino, collegare la siringa preriempita con il solvente all'adattatore del flaconcino spingendo l'estremità della siringa verso il basso sul luer lock al centro dell'adattatore e ruotando la siringa in senso orario fino alla sua completa fissazione. Non stringere eccessivamente (**Figura D**).
8. Rimuovere la confezione di plastica (**Figura E**).
9. Porre il flaconcino di OBIZUR polvere su una superficie pulita, piatta e rigida. Porre l'adattatore del flaconcino sopra il flaconcino di OBIZUR polvere e spingere con forza il perforatore del filtro dell'adattatore attraverso il centro del cerchietto di gomma del flaconcino di OBIZUR polvere fino a quando il cappuccio in plastica trasparente si aggancia al flaconcino (**Figura F**).
10. Spingere lo stantuffo verso il basso per iniettare lentamente nel flaconcino di OBIZUR polvere tutto il diluente della siringa.
11. Agitare delicatamente (con un movimento circolare) il flaconcino di OBIZUR polvere senza estrarre la siringa fino al completo dissolvimento/ricostituzione della polvere (**Figura G**). Prima della somministrazione la soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per l'eventuale presenza di particolato. Non utilizzare in presenza di particolato o di alterazione del colore.
12. Con una mano tenere il flaconcino con l'adattatore, con l'altra afferrare saldamente il cilindro della siringa preriempita con il solvente e, ruotandolo in senso antiorario, svitare la siringa dall'adattatore del flaconcino (**Figura H**).
13. Utilizzare OBIZUR immediatamente ed entro 3 ore dalla ricostituzione, se conservato a temperatura ambiente.

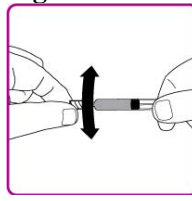
**Figura A**



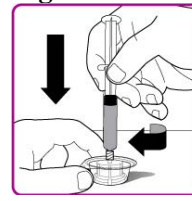
**Figura B**



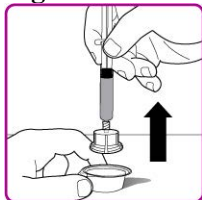
**Figura C**



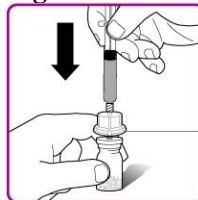
**Figura D**



**Figura E**



**Figura F**



**Figura G**



**Figura H**



### *Somministrazione*

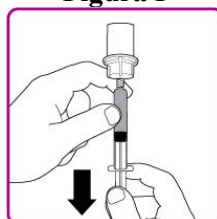
#### **Solo per iniezione endovenosa!**

- Prima della somministrazione ispezionare la soluzione ricostituita di OBIZUR per l'eventuale presenza di particolato e di alterazione del colore. La soluzione deve apparire limpida e incolore. Non somministrare in presenza di particolato o di alterazione del colore.
- Non somministrare OBIZUR nella stessa linea o nello stesso contenitore con altri medicinali iniettabili.

Con tecnica asettica, somministrare utilizzando la seguente procedura:

1. Dopo avere ricostituito tutti i flaconcini, collegare una siringa capiente all'adattatore del flaconcino spingendo delicatamente l'estremità della siringa verso il basso sul luer lock al centro dell'adattatore e ruotando la siringa in senso orario fino alla sua completa fissazione.
2. Capovolgere il flaconcino; insufflare l'aria dalla siringa nel flaconcino e ritrarre nella siringa l'OBIZUR ricostituito (**Figura I**).

**Figura I**



3. Svitare in senso antiorario la siringa capiente dall'adattatore del flaconcino e ripetere il procedimento per tutti i flaconcini di OBIZUR ricostituiti, fino a raggiungere il volume totale da somministrare.
4. Somministrare l'OBIZUR ricostituito per via endovenosa a una velocità di 1-2 ml al minuto.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienna  
Austria

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

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11 novembre 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

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

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Baxalta US, Inc  
27 Maple Street  
Milford  
MA 01757  
USA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienna  
AUSTRIA

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

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

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

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di OBIZUR in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto e il formato del materiale educativo, comprese le modalità di comunicazione, di distribuzione e qualsiasi altro aspetto di esso.

Il materiale educativo mira a minimizzare il rischio di errori di dispensazione della dose. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantirà che in ciascuno Stato membro dove OBIZUR è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che si ritiene prescriveranno e dispenseranno OBIZUR abbiano accesso a/ricevano il seguente materiale educativo che deve contenere:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- il materiale formativo per gli operatori sanitari

Il materiale formativo per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- La brochure per l'operatore sanitario comprendente un calcolo dettagliato del numero di fiale per un paziente che pesi ad esempio 70 kg
- Un video on-line per approfondire ulteriormente il calcolo della dose richiesta e la relativa somministrazione

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 8 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Data di scadenza</b>
Per raccogliere e analizzare i dati immediati e a lungo termine sull'efficacia e la sicurezza clinica di tutti i pazienti con emofilia acquisita e che vengono trattati con OBIZUR, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre un programma di sorveglianza/registo secondo un protocollo concordato e a tempo indefinito.	Annualmente nel quadro della valutazione annuale

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

OBIZUR 500 U polvere e solvente per soluzione iniettabile  
susoctocog alfa

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

Dopo la ricostituzione, 1 ml di soluzione contiene circa 500 U di fattore VIII antiemofilico (ricombinante), con sequenza porcina, susoctocog alfa.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:  
Polisorbato 80  
Cloruro di sodio  
Cloruro di calcio diidrato  
Saccarosio  
Tris Base  
Tris HCl  
Tri-sodio citrato diidrato  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Uno, cinque, dieci flaconcini  
1 ml di solvente in una, cinque, dieci siringhe preriempite con solvente  
Uno, cinque, dieci adattatori per i flaconcini

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.  
Utilizzare immediatamente o entro 3 ore dalla ricostituzione.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienna  
Austria

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

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

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

**ETICHETTA DEL FLACONCINO PER LA POLVERE**

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

OBIZUR 500 U polvere per soluzione iniettabile  
Susoctocog alfa  
e.v.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Preparazione iniettabile monouso.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

500 U

**6. ALTRO**

Logo Baxalta

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

**ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA PER IL SOLVENTE**

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

Solvente per OBIZUR  
acqua per preparazioni iniettabili.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP:

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 ml

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### OBIZUR 500 U polvere e solvente per soluzione iniettabile Susoctocog alfa

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

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

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

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è OBIZUR e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare OBIZUR
3. Come usare OBIZUR
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare OBIZUR
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è OBIZUR e a cosa serve**

OBIZUR contiene il principio attivo susoctocog alfa, fattore VIII antiemofilico, con sequenza porcina. Il fattore VIII è necessario affinché il sangue coaguli e per fermare le emorragie.

Nei pazienti con emofilia acquisita, il fattore VIII non funziona correttamente perché il paziente ha sviluppato anticorpi nei confronti del proprio fattore VIII che neutralizzano questo fattore della coagulazione del sangue.

OBIZUR viene utilizzato nel trattamento degli episodi emorragici in adulti con emofilia acquisita (un disturbo della coagulazione causato dalla carenza di attività del fattore VIII conseguente allo sviluppo di anticorpi). L'effetto neutralizzante di questi anticorpi nei confronti di OBIZUR è inferiore rispetto all'effetto nei confronti del fattore VIII umano.

OBIZUR ripristina l'attività mancante del fattore VIII e aiuta il sangue a formare coaguli nella sede dell'emorragia.

## **2. Cosa deve sapere prima di usare OBIZUR**

Il medicinale deve essere somministrato solamente in regime di ricovero. Richiede la sorveglianza clinica dello stato emorragico del paziente.

### **Non usi OBIZUR**

- se è allergico a susoctocog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è allergico alle proteine di criceto (possono essere presenti in tracce in OBIZUR come residui del processo di produzione)

Se ha dei dubbi, si rivolga al medico prima di usare questo medicinale.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di usare OBIZUR.

Esiste una rara possibilità che lei possa sviluppare una reazione allergica a OBIZUR. Deve essere a conoscenza dei segni iniziali delle reazioni allergiche (vedere paragrafo 4 per i segni e i sintomi). In presenza di uno qualsiasi di questi sintomi, l'iniezione deve essere interrotta. Sintomi gravi, compresi difficoltà a respirare e svenimento (o la sensazione di svenimento) richiedono un trattamento di emergenza.

### *Pazienti che sviluppano anticorpi inibitori nei confronti di OBIZUR*

Il medico può controllare se lei possiede anticorpi inibitori nei confronti del fattore VIII porcino. Il medico controllerà il fattore VIII ematico per confermare che le venga somministrata una quantità sufficiente di fattore VIII. Il medico accerterà anche che l'emorragia sia adeguatamente controllata.

Si rivolga al medico se ha avuto una malattia cardiovascolare in passato o se ha un rischio noto di trombosi (malattie dovute alla presenza di coaguli di sangue nei vasi sanguigni normali); infatti con livelli persistentemente elevati di fattore VIII non si può escludere la possibilità di sviluppare malattie tromboemboliche.

### Nome e numero di lotto

Si raccomanda vivamente al personale medico di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale a ogni utilizzo di OBIZUR, per mantenere un collegamento tra il trattamento e il lotto del medicinale.

### **Bambini e adolescenti**

Attualmente OBIZUR non è approvato per il trattamento di pazienti di età inferiore ai 18 anni, nei quali l'emofilia acquisita è rara.

### **Altri medicinali e OBIZUR**

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Non sono note interazioni di OBIZUR con altri medicinali.

### **Gravidanza e allattamento**

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

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

OBIZUR non influenza la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

### **OBIZUR contiene sodio**

Una volta preparato, questo medicinale contiene 4,4 mg di sodio per millilitro.

Si rivolga al medico se sta seguendo una dieta a ridotto contenuto di sodio.



### **3. Come usare OBIZUR**

Il trattamento con OBIZUR sarà condotto da un medico esperto nella cura dei pazienti affetti da emofilia (disturbi emorragici).

Il medico calcolerà la dose di OBIZUR (in unità, o U) in base alle condizioni e al peso corporeo. La frequenza e la durata della somministrazione dipenderanno da quanto risulterà efficace OBIZUR. Di solito, la terapia sostitutiva con OBIZUR è un trattamento temporaneo fino alla risoluzione dell'emorragia o all'eliminazione degli anticorpi diretti contro il fattore VIII.

La prima dose raccomandata è di 200 U per chilogrammo di peso corporeo, somministrata per iniezione endovenosa.

Il medico misurerà regolarmente l'attività del fattore VIII per decidere la dose e la frequenza di somministrazione successiva di OBIZUR.

In genere l'emorragia risponderà nelle prime 24 ore, e il medico regolerà la dose e la durata di OBIZUR fino all'arresto dell'emorragia.

Il volume totale di OBIZUR ricostituito deve essere somministrato a una velocità di 1-2 ml al minuto.

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

#### **Se usa più OBIZUR di quanto deve**

Usi OBIZUR seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se usa più OBIZUR di quanto raccomandato, informi il medico al più presto possibile.

#### **Se dimentica di usare OBIZUR**

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se ha saltato una dose e non sa come compensarla, si rivolga al medico.

#### **Se interrompe il trattamento con OBIZUR**

Non smetta di usare OBIZUR senza consultare il medico.

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

### **4. Possibili effetti indesiderati**

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

Qualora si verificasse un'improvvisa reazione allergica, interrompa immediatamente l'iniezione. In presenza di uno qualsiasi dei seguenti sintomi iniziali, si rivolga immediatamente al medico:

- rigonfiamento delle labbra e della lingua
- bruciore e irritazione nella sede di iniezione
- brividi, rossore
- orticaria, prurito generalizzato
- mal di testa, bassa pressione sanguigna
- letargia, nausea, irrequietezza
- battito del cuore rapido, costrizione del torace
- formicolio, vomito
- respiro sibilante.

### **Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)**

- Sviluppo di anticorpi inibitori nei confronti del medicinale

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

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

## **5. Come conservare OBIZUR**

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sul flaconcino e sulla siringa preriempita dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente, ma non oltre 3 ore dopo la completa dissoluzione della polvere.

Dopo la ricostituzione la soluzione deve apparire limpida e incolore.

Non somministrare in presenza di particolato o di alterazione del colore.

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

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene OBIZUR**

- Il principio attivo è susoctocog alfa (fattore VIII antiemofilico, con sequenza porcina prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante). Ogni flaconcino di polvere contiene 500 U di susoctocog alfa.
- Gli altri componenti della polvere sono polisorbato 80, cloruro di sodio (vedere anche paragrafo 2), cloruro di calcio diidrato, saccarosio, Tris base, Tris HCl, tri-sodio citrato diidrato.
- Il solvente è 1 ml di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di OBIZUR e contenuto della confezione**

Una confezione contiene 1, 5 o 10 dei seguenti:

- flaconcino in vetro con 500 U di polvere bianca, friabile, di OBIZUR con tappo in gomma e chiusura flip-off
- siringa preriempita in vetro con 1 ml di acqua sterilizzata per preparazioni iniettabili con cappuccio di gomma e adattatore luer lock
- dispositivo per il trasferimento del liquido con perforatore integralmente in plastica

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienna  
Austria  
Tel.: +44(0)1256 894 959  
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

**Produttore**  
Baxter AG  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienna  
Austria

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/> e sul sito web di/della/del/dell' {nome dell'Autorità dello Stato membro (link)}. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

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

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

### **ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE E LA SOMMINISTRAZIONE**

#### *Preparazione*

Prima di iniziare la ricostituzione è necessario disporre di:

- Numero calcolato di flaconcini di polvere
- Lo stesso numero di siringhe con solvente da 1 ml e adattatori per flaconcini sterili
- Tamponcini imbevuti d'alcol
- Siringa capiente sterile in grado di contenere il volume finale del prodotto ricostituito

Le procedure riportate qui sotto vengono fornite come linee guida generali alla preparazione e alla ricostituzione di OBIZUR. Ripetere le istruzioni per la ricostituzione che seguono per ogni flaconcino di polvere da ricostituire.

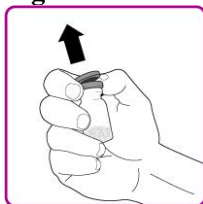
#### *Ricostituzione*

Durante la procedura di ricostituzione utilizzare una tecnica asettica.

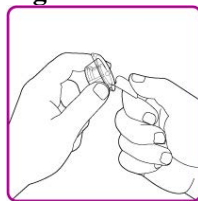
1. Portare il flaconcino di OBIZUR polvere e la siringa preriempita con il solvente a temperatura ambiente.
2. Rimuovere il cappuccio in plastica dal flaconcino di OBIZUR polvere (**Figura A**).
3. Strofinare il tappo in gomma con un tamponcino imbevuto d'alcol (non fornito) e lasciare che asciughi prima di utilizzarlo.
4. Staccare la copertura della confezione dell'adattatore del flaconcino (**Figura B**). Non toccare (l'estremità del) luer lock al centro dell'adattatore del flaconcino. Non rimuovere dalla confezione l'adattatore del flaconcino.
5. Porre la confezione dell'adattatore del flaconcino su una superficie pulita con il luer lock rivolto verso l'alto.
6. Staccare il cappuccio antimanomissione della siringa preriempita con il solvente (**Figura C**).

7. Tenendo saldamente la confezione dell'adattatore del flaconcino, collegare la siringa preriempita con il solvente all'adattatore del flaconcino spingendo l'estremità della siringa verso il basso sul luer lock al centro dell'adattatore e ruotando la siringa in senso orario fino alla sua completa fissazione. Non stringere eccessivamente (**Figura D**).
8. Rimuovere la confezione di plastica (**Figura E**).
9. Porre il flaconcino di OBIZUR polvere su una superficie pulita, piatta e rigida. Porre l'adattatore del flaconcino sopra il flaconcino di OBIZUR polvere e spingere con forza il perforatore del filtro dell'adattatore attraverso il centro del cerchietto di gomma del flaconcino di OBIZUR polvere fino a quando il cappuccio in plastica trasparente si aggancia al flaconcino (**Figura F**).
10. Spingere lo stantuffo verso il basso per iniettare lentamente nel flaconcino di OBIZUR polvere tutto il diluente della siringa.
11. Agitare delicatamente (con un movimento circolare) il flaconcino di OBIZUR polvere senza estrarre la siringa fino al completo dissolvimento/ricostituzione della polvere (**Figura G**). Prima della somministrazione la soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per l'eventuale presenza di particolato. Non utilizzare in presenza di particolato o di alterazione del colore.
12. Con una mano tenere il flaconcino di polvere con l'adattatore, con l'altra afferrare saldamente il cilindro della siringa preriempita con il solvente e, ruotandolo in senso antiorario, svitare la siringa dall'adattatore del flaconcino (**Figura H**).
13. Utilizzare OBIZUR immediatamente ed entro 3 ore dalla ricostituzione, se conservato a temperatura ambiente.

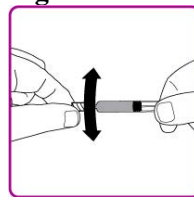
**Figura A**



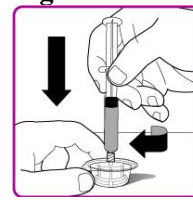
**Figura B**



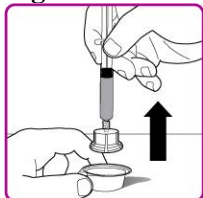
**Figura C**



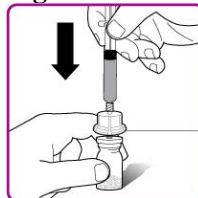
**Figura D**



**Figura E**



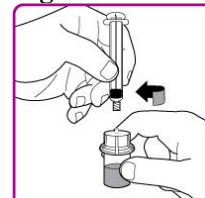
**Figura F**



**Figura G**



**Figura H**



### *Somministrazione*

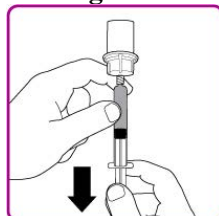
#### **Solo per iniezione endovenosa!**

- Prima della somministrazione ispezionare la soluzione ricostituita di OBIZUR per l'eventuale presenza di particolato e di alterazione del colore. La soluzione deve apparire limpida e incolore. Non somministrare in presenza di particolato o di alterazione del colore.
- Non somministrare OBIZUR nella stessa linea o nello stesso contenitore con altri medicinali iniettabili.

Con tecnica asettica, somministrare utilizzando la seguente procedura:

1. Dopo avere ricostituito tutti i flaconcini, collegare una siringa capiente all'adattatore del flaconcino spingendo delicatamente l'estremità della siringa verso il basso sul luer lock al centro dell'adattatore e ruotando la siringa in senso orario fino alla sua completa fissazione.
2. Capovolgere il flaconcino; insufflare l'aria dalla siringa nel flaconcino e ritrarre nella siringa l'OBIZUR ricostituito (**Figura I**).

**Figura I**



3. Svitare in senso antiorario la siringa capiente dall'adattatore del flaconcino e ripetere il procedimento per tutti i flaconcini di OBIZUR ricostituiti, fino a raggiungere il volume totale da somministrare.
4. Somministrare l'OBIZUR ricostituito per via endovenosa a una velocità di 1-2 ml al minuto.

La dose iniziale di OBIZUR necessaria per un determinato paziente si calcola per mezzo della formula:

$$\text{Dose iniziale (U/kg)} \div \text{Concentrazione del medicinale (U/flaconcino)} \times \text{Peso corporeo (kg)} = \text{Numero di flaconcini}$$

Esempio del calcolo della dose iniziale per un soggetto che pesa 70 kg:

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/flaconcino} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ flaconcini}$$

### *Dosaggio*

La dose iniziale raccomandata è di 200 U per chilogrammo di peso corporeo, somministrata per iniezione endovenosa.

<b>Tipo di emorragia</b>	<b>Attività minima desiderata del fattore VIII (unità per dl oppure % del valore normale)</b>	<b>Dose iniziale (unità per kg)</b>	<b>Dose successiva</b>	<b>Frequenza e durata della somministrazione successiva</b>
Sanguinamento da lieve a moderato dai muscoli superficiali/ assenza di compromissione neurovascolare e di emorragia articolare	>50%	200	Determinare le dosi successive sulla base della risposta clinica e in modo da mantenere l'attività minima desiderata del fattore VIII	Somministrare ogni 4-12 ore, regolando la frequenza sulla base della risposta clinica e dell'attività misurata del fattore VIII
Emorragia intramuscolare, retroperitoneale, gastrointestinale, intracranica, da moderata importante a grave	>80%			