

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

OBIZUR 500 U pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis com pó contém nominalmente 500 unidades de fator VIII anti-hemofílico (rADN) com domínio B eliminado, sequência porcina, susoctocog alfa.

OBIZUR contém aproximadamente 500 U/ml de susoctocog alfa após a reconstituição.

A potência (U) é determinada através do ensaio de coagulação de uma fase (OSCA). A atividade específica de OBIZUR é, aproximadamente, 10.000 U/mg de proteína.

OBIZUR (fator VIII anti-hemofílico (rADN), sequência porcina) é uma proteína purificada com 1448 aminoácidos e com uma massa molecular aproximada de 175 kDa.

É produzido por tecnologia de ADN recombinante em células renais de hamster bebé (BHK). As células BHK são desenvolvidas por cultura em meios que contêm soro fetal bovino. O processo de fabrico está isento de produtos à base de soro humano e de proteínas humanas e não contém qualquer outro material derivado de animais.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 4,6 mg (198 mM) de sódio por ml de solução reconstituída.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

O pó é branco.

O solvente é transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de episódios hemorrágicos em doentes com hemofilia adquirida provocada por anticorpos para o fator VIII.

OBIZUR é indicado em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com OBIZUR deve ser supervisionado por um médico com experiência no tratamento de hemofilia (ver secção 4.4).

Monitorização do tratamento

O medicamento destina-se a ser administrado exclusivamente em doentes hospitalizados. Requer a supervisão clínica do estado hemorrágico do doente.

Durante o tratamento, é aconselhável determinar adequadamente os níveis de fator VIII para orientar a dose a ser administrada e a frequência de repetição das perfusões (ver secção 4.4). Doentes individuais poderão apresentar respostas diferentes ao fator VIII, demonstrando meias-vidas e recuperações diferentes. A dose baseada no peso corporal poderá necessitar de ser ajustada em doentes demasiado magros ou com excesso de peso.

Especialmente em grandes intervenções cirúrgicas, é indispensável efetuar uma monitorização precisa da terapia de substituição mediante a análise da coagulação (atividade do fator VIII no plasma).

Ao utilizar um ensaio in vitro de coagulação de fase única baseado em tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) para determinar a atividade do fator VIII nas amostras de sangue dos doentes, os resultados da atividade do fator VIII no plasma podem ser significativamente afetados pelo tipo de reagente TTPA e pelo padrão de referência utilizados no ensaio. Também poderão existir discrepâncias significativas entre os resultados do ensaio obtidos pelo ensaio de coagulação de fase única baseado em tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e pelo ensaio cromogénico de acordo com a Farmacopeia Europeia. Isto é importante especialmente quando se muda de laboratório e/ou de reagentes utilizados no ensaio.

Posologia

A dose, a frequência e a duração do tratamento com OBIZUR depende da localização, extensão e gravidade do episódio hemorrágico, da atividade alvo do fator VIII e da condição clínica do doente.

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em Unidades (U) derivadas de um padrão interno calibrado de acordo com o padrão atual da Organização Mundial de Saúde (OMS) para medicamentos à base de fator VIII. Uma unidade (U) de atividade do fator VIII é equivalente a essa quantidade de fator VIII em 1 ml de plasma humano normal.

A dose inicial recomendada é de 200 U por quilograma de peso corporal, administrada por injeção intravenosa (ver secção 6.6).

A dose inicial necessária de OBIZUR para um doente é calculada através da seguinte fórmula:

$$\text{Dose inicial (U/kg)} \div \text{Dosagem do medicamento (U/frasco para injetáveis)} \times \text{Peso corporal (kg)} = \text{Número de frascos para injetáveis}$$

p. ex., para um doente com 70 kg, o número de frascos para injetáveis para uma dose inicial é calculado da seguinte forma:

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/frasco para injetáveis} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ frascos para injetáveis}$$

Monitorize a atividade do fator VIII e a condição clínica 30 minutos após a primeira injeção e 3 horas após a administração de OBIZUR.

Monitorize a atividade do fator VIII imediatamente antes e 30 minutos após a administração de doses subsequentes e consulte a tabela abaixo para obter as recomendações para os níveis alvo mínimos do fator VIII.

O ensaio de coagulação de uma fase para o fator VIII é recomendado, uma vez que foi utilizado para determinar a potência de OBIZUR e a taxa de recuperação média (ver secção 4.4 e 5.2).

A dose e a frequência da administração devem basear-se nos resultados da atividade do fator VIII (que deve ser mantida dentro dos limites recomendados) e na resposta clínica obtida.

Se o teste de anticorpos anti-rpFVIII for negativo no início do tratamento, uma dose menor que a recomendada de 200 U/kg pode ser usada como dose inicial do tratamento. A resposta clínica deve ser monitorizada de perto, uma vez que a dose inferior a 200 U/kg tem sido associada à falta de eficácia (ver secção 4.4).

Existem dados limitados sobre a eficácia e a segurança em doentes com hemofilia adquirida (ver secção 5.1).

Fase inicial

Tipo de hemorragia	Atividade mínima alvo do fator VIII (unidades por dl ou % do valor normal)	Dose inicial (unidades por kg)	Dose subsequente	Frequência e duração das doses subsequentes
Hemorragia ligeira e moderada de músculo superficial/sem compromisso neurovascular e de articulação	> 50%	200	As doses subsequentes devem ser tituladas com base na resposta clínica e com vista a manter a atividade mínima alvo do fator VIII	Intervalo de 4 a 12 horas entre doses, a frequência pode ser ajustada com base na resposta clínica e na atividade do fator VIII medida
Grande hemorragia moderada a grave intramuscular, retroperitoneal, gastrointestinal, intracraniana	> 80%			

Fase de cicatrização

Assim que a hemorragia responder ao tratamento, tipicamente no prazo das primeiras 24 horas, continue o tratamento com OBIZUR com uma dose que mantenha a atividade mínima do fator VIII a 30-40% até controlar a hemorragia. A atividade máxima do fator VIII no sangue não pode exceder 200%.

A duração do tratamento depende da avaliação clínica.

População pediátrica

A segurança e eficácia de OBIZUR em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade com hemofilia adquirida não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via intravenosa.

O volume total de OBIZUR reconstituído deve ser administrado a uma velocidade de 1 a 2 ml por minuto.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, proteína de hamster, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hemofilia congénita A com inibidores (CHAWI) (ver secção 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Dosagem

Uma dosagem inicial inferior à recomendada de 200 U/kg foi associada a falta de eficácia (ver secção 4.2).

Rastreabilidade

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

Hipersensibilidade

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade do tipo alérgico com OBIZUR. Este medicamento contém vestígios de proteínas de hamster.

Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a interromper o uso do medicamento imediatamente e contactar um médico. Os doentes devem ser informados acerca dos sinais iniciais de reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, urticária generalizada, aperto torácico, sibilos, hipotensão e anafilaxia.

Em caso de choque, deve ser implementado o tratamento médico padronizado para choque.

Inibidores

O teste de anticorpos anti-rpFVIII é recomendado antes do início do tratamento com OBIZUR. O tratamento pode ser iniciado de acordo com o critério do médico antes de ser obtido o resultado deste teste. As decisões de tratamento podem ser apoiadas através da monitorização dos níveis de fator VIII. Foram detetados anticorpos inibidores contra o fator VIII porcino (medidos através de uma modificação da variação de Nijmegen do ensaio Bethesda) antes e após a exposição a OBIZUR. A falta de eficácia poderá ser devida a anticorpos inibidores de OBIZUR. Foram registadas concentrações de inibidores até 29 unidades Bethesda no início do estudo, mas os doentes responderam de forma positiva a OBIZUR. Recomenda-se que o tratamento seja baseado na avaliação clínica e não na deteção de anticorpos inibidores pelo ensaio Bethesda.

Também foram registadas reações anamnésicas com o aumento de inibidores contra o fator VIII humano e/ou o fator VIII porcino em doentes tratados com OBIZUR. Estes aumentos anamnésicos podem resultar em falta de eficácia. Se houver suspeita desses anticorpos inibidores de OBIZUR e existir falta de eficácia, devem ser consideradas outras opções terapêuticas.

Existem informações clínicas insuficientes acerca do desenvolvimento de anticorpos inibidores para OBIZUR após administrações repetidas. Por este motivo, OBIZUR apenas deve ser administrado quando tal for considerado clinicamente necessário. A presença extensa de púrpura cutânea não requer necessariamente tratamento.

OBIZUR é produzido por tecnologia de ADN recombinante em células renais de hamster bebé. Não foram detetados anticorpos contra a proteína das células renais de hamster bebé nos doentes após a exposição a OBIZUR.

Acontecimentos cardiovasculares

Em doentes com fatores de risco cardiovascular existentes, a terapia de substituição com FVIII poderá aumentar o risco cardiovascular.

Acontecimentos tromboembólicos

Uma atividade elevada e constante do fator VIII no sangue pode criar predisposição para episódios tromboembólicos. Os indivíduos com doença cardiovascular preexistente e os idosos estão particularmente em risco.

Monitorização do tratamento

A atividade do fator VIII determinada pelo ensaio cromogénico é geralmente mais baixa do que a atividade do fator VIII determinada pelo ensaio de coagulação de uma fase. A medição da atividade do fator VIII tem de ser sempre realizada de acordo com a mesma metodologia de ensaio em cada doente individual. O ensaio de uma fase é recomendado, uma vez que foi utilizado para determinar a potência e a taxa de recuperação média de OBIZUR (ver secções 4.2 e 5.2).

Teor de sódio

OBIZUR contém 4,6 mg de sódio por 1 ml de solução reconstituída em cada frasco para injetáveis, equivalente a 0,23% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Têm de ser tomados vários frascos para injetáveis por dose.

Por exemplo, para um doente com 70 kg que utiliza a dose recomendada de 200 U/kg, a dose exige 28 frascos para injetáveis, o que resulta numa ingestão de 128,8 mg de sódio por tratamento. Isto é equivalente a 6,44% da ingestão máxima diária recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram notificadas quaisquer interações de OBIZUR com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram realizados estudos sobre a reprodução em animais com OBIZUR. Não estão disponíveis dados relativamente ao uso de OBIZUR durante a gravidez e a amamentação. Por este motivo, OBIZUR deve ser usado durante a gravidez e amamentação apenas quando for claramente indicado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de OBIZUR sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança:

Existe a possibilidade de hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir angiedema, sensação de ardor ou de picadas no local de injeção, arrepios, afrontamento, urticária generalizada, cefaleia, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, irrequietude, taquicardia, aperto torácico, formigueiro, vômitos, sibilos) com possível progressão para anafilaxia grave (incluindo choque) (ver secção 4.4).

Os doentes com hemofilia adquirida podem desenvolver anticorpos inibidores contra o fator VIII porcino. Os anticorpos inibidores, incluindo respostas anamnéticas, podem resultar em falta de eficácia.

Lista tabelada das reações adversas:

A tabela seguinte utiliza a classificação de sistemas de órgãos MedDRA (CSO e nível do termo padrão). No estudo clínico com OBIZUR para hemofilia adquirida, 29 doentes adultos foram avaliáveis relativamente à segurança. Dezanove indivíduos não apresentaram uma concentração de inibidores contra o fator VIII porcino detetável no início do estudo (< 0,6 BU/ml). Dos 19 indivíduos, doze indivíduos não apresentaram uma concentração de inibidores contra o fator VIII porcino

detetável após o tratamento, cinco indivíduos apresentaram um aumento da concentração ($\geq 0,6$ BU/ml), dois indivíduos não tiveram amostras analisadas após o tratamento e sete indivíduos desenvolveram reações anamnéticas com um aumento ≥ 10 BU dos inibidores contra o fator VIII humano e/ou o fator VIII recombinante de sequência porcina.

As frequências foram avaliadas de acordo com a convenção seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência
Exames complementares de diagnóstico	Teste positivo para anticorpos inibidores contra o fator VIII porcino (ver secção 4.4)	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reação anamnética	Muito frequentes

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Os efeitos de doses de OBIZUR superiores às recomendadas não foram caracterizados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, fatores de coagulação sanguínea. Código ATC: B02BD14

Mecanismo de ação

OBIZUR é um fator VIII recombinante de sequência porcina, com o domínio B eliminado (susoctog alfa). É uma glicoproteína.

Imediatamente após a libertação na circulação do doente, o fator VIII liga-se ao fator de von Willebrand (vWF). O complexo fator VIII/fator de von Willebrand é constituído por duas moléculas (fator VIII e fator de von Willebrand) com funções fisiológicas diferentes. O fator VIII ativado funciona como um co-fator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X para o fator X ativado, o qual é responsável pela conversão de protrombina a trombina. Em seguida, a trombina converte o fibrinogénio em fibrina e ocorre a formação de um coágulo.

A hemofilia adquirida é uma doença hemorrágica rara em que os doentes com genes normais para o fator VIII desenvolvem anticorpos inibidores contra o fator VIII. Este auto-anticorpos neutralizam o fator VIII humano circulante, criando uma insuficiência de fator VIII disponível. Os anticorpos circulantes (inibidores) contra o fator VIII humano apresentam uma reatividade cruzada mínima ou nula contra OBIZUR.

OBIZUR substitui temporariamente o fator VIII endógeno inibido que é necessário para uma hemostase eficaz.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e a eficácia de OBIZUR para o tratamento de episódios hemorrágicos graves em doentes com hemofilia adquirida com anticorpos inibidores autoimunes contra o fator VIII humano foram investigadas num estudo prospetivo, não aleatorizado e sem ocultação com 28 doentes (18 caucasianos, 6 negros, 4 asiáticos). O estudo incluiu doentes que apresentavam hemorragias potencialmente fatais ou de risco para os membros e que exigiam hospitalização.

Todos os episódios hemorrágicos iniciais apresentaram uma resposta positiva ao tratamento 24 horas após a dose inicial, de acordo com a avaliação do investigador principal. Uma resposta positiva foi caracterizada como a paragem ou redução da hemorragia, com melhoria clínica ou com atividade do fator VIII acima de um alvo especificado previamente.

Foi observada uma resposta positiva em 95% (19/20) dos doentes avaliados após 8 horas e em 100% (18/18) após 16 horas. Além da resposta ao tratamento, o sucesso geral do tratamento foi determinado pelo investigador com base na sua capacidade de descontinuar ou reduzir a dose e/ou frequência de dose de OBIZUR. No total, 24/28 (86%) doentes apresentaram um controlo com êxito (resolução) do episódio hemorrágico inicial. Entre os doentes tratados com OBIZUR como terapêutica de primeira instância, definida como nenhuma utilização imediata prévia de agentes anti-hemorrágicos antes do primeiro tratamento com OBIZUR, 16/17 (94%) acabaram por notificar um tratamento com êxito. Foi notificada a administração de agentes anti-hemorrágicos a onze doentes (p. ex., rFVIIa, concentrado do complexo de protrombina ativada, ácido tranexâmico) antes do primeiro tratamento com OBIZUR. Entre estes 11 doentes, oito acabaram por apresentar um tratamento com êxito (73%).

A dose mediana por injeção para obter um tratamento com êxito da hemorragia principal foi de 133 U/kg e a dose total mediana foi de 1523 U/kg durante uma mediana de 6 dias. O número mediano de perfusões diárias por doente foi 1,76 (intervalo: 0,2 a 5,6). No período inicial de 24 horas, a dose total mediana de 493 U/kg foi utilizada no estudo clínico com uma mediana de 3 perfusões. Quando foi necessário prolongar o tratamento além das 24 horas, foi utilizada uma dose total mediana de 1050 U/kg com uma mediana de 10,5 perfusões (dose mediana de 100 U/kg) para controlar um episódio hemorrágico.

No estudo clínico com OBIZUR para hemofilia adquirida, 29 doentes adultos foram avaliáveis relativamente à segurança. Dezanove indivíduos não apresentaram uma concentração de inibidores contra o fator VIII porcino detetável no início do estudo ($< 0,6$ BU/ml). Dos 19 indivíduos, doze indivíduos não apresentaram uma concentração de inibidores contra o fator VIII porcino detetável após o tratamento, cinco indivíduos apresentaram um aumento da concentração ($\geq 0,6$ BU/ml), dois indivíduos não tiveram amostras analisadas após o tratamento e sete indivíduos desenvolveram reações anamnésicas com um aumento ≥ 10 BU dos inibidores contra o fator VIII humano e/ou o fator VIII recombinante de sequência porcina.

No estudo clínico de OBIZUR em doentes com hemofilia A congénita com inibidores do FVIII (CHAWI) submetidos a cirurgia, de 8 doentes adultos avaliados para análise de segurança, um total de 5 indivíduos apresentou reações anamnésicas.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com OBIZUR em todos os subgrupos da população pediátrica relativamente ao tratamento da hemofilia adquirida (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os dados farmacocinéticos de 5 doentes com hemofilia adquirida em estado não hemorrágico são apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Dados farmacocinéticos por indivíduo relativamente à atividade do fator VIII após administração da dose final de OBIZUR a 5 doentes com hemofilia adquirida. Os doentes encontravam-se num estado não hemorrágico. A atividade do fator VIII foi medida através do ensaio de coagulação de uma fase.								
Doentes	Dose (U)	Dose (U/kg)	Atividade hFVIII no início do estudo (%)	$t_{1/2}$ (h)	$T_{máx}$ (h)	$A_{máx}$ (%)	AUC_{0-t} (%·t)	$AUC_{0-\infty}$ (%·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

$A_{máx}$ = % de atividade observada máxima; AUC_{0-t} = área sob a curva de concentração-tempo desde o tempo 0 até à última concentração medida; $AUC_{0-\infty}$ = área sob a curva de concentração-tempo desde o tempo 0 e extrapolado até ao infinito; $t_{1/2}$ = semivida terminal; $T_{máx}$ = tempo da % de atividade observada máxima; N/D = não disponível

A taxa de recuperação média após a dose inicial de 200 U/kg foi $1,06 \pm 0,75$ U/ml por U/kg (intervalo de 0,10-2,61), medida através do ensaio de coagulação de uma fase.

Embora a atividade do fator VIII determinada pelo ensaio cromogénico seja geralmente mais baixa do que a atividade do fator VIII determinada pelo ensaio de coagulação de uma fase, os níveis de atividade do fator VIII pós-perfusão em doentes com hemofilia adquirida no estudo clínico OBI-1-301 apresentaram-se tendencialmente superiores quando determinados pelo ensaio cromogénico, em comparação com o ensaio de coagulação de uma fase (ver secção 4.4).

Foram medidos anticorpos inibidores contra OBIZUR através de uma modificação da variação de Nijmegen do método de ensaio Bethesda. Três doentes incluídos na análise farmacocinética apresentaram uma concentração detetável de anticorpos anti-fator VIII porcino no início do estudo ($\geq 0,6$ unidades Bethesda (BU)/ml). Três dos cinco doentes não apresentaram uma concentração detetável de anticorpos anti-fator VIII porcino após o tratamento ($< 0,6$ BU/ml com base no último resultado notificado) e dois doentes apresentaram uma concentração detetável de anticorpos anti-fator VIII porcino ($\geq 0,6$ BU/ml).

A semivida média de OBIZUR em nove doentes avaliáveis no estado hemorrágico foi de aproximadamente 10 horas (intervalo de 2,6 a 28,6 horas).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano com base em estudos convencionais da farmacologia de segurança ou da toxicidade de dose repetida. No entanto, em estudos da toxicidade de dose repetida, foi observado um aumento tendencial da incidência e da gravidade de glomerulopatia ao longo do tempo em macacos que receberam OBIZUR por via intravenosa a 75, 225 e 750 U/kg/dia.

Não foram realizados estudos sobre a reprodução em animais com OBIZUR.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Polissorbato 80
Cloreto de sódio
Cloreto de cálcio di-hidratado
Sacarose
Trometamol
Cloridrato de trometamol
Citrato de sódio

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

A solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente, até 3 horas após a reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem de OBIZUR contém 1, 5 ou 10 de cada um dos seguintes itens:

- frascos para injetáveis com pó (vidro de tipo I) com rolha (borracha de butilo revestida com FluroTec[®]) e um selo de abertura fácil;
- seringas pré-cheias (vidro de tipo I) com rolha (borracha de bromobutilo revestida com folha FluroTec[®] no lado do contacto), uma tampa de bromobutilo de ponta em borracha e um adaptador Luer lock;
- dispositivo de transferência de fluidos com espigão integrado em plástico.

Nem todas as apresentações podem estar comercializadas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Após a reconstituição a solução deve ser transparente, incolor, livre de partículas e tem um pH entre 6,8 e 7,2. A osmolalidade do tampão da formulação situa-se no intervalo entre 59 e 65 10% mOsm/kg H₂O.

Antes da administração, o medicamento reconstituído deve ser inspecionado visualmente para se verificar a existência de partículas sólidas ou de descoloração. As soluções com partículas ou descoloração não devem ser administradas.

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

Preparação

Antes de iniciar a reconstituição, são necessários os seguintes elementos:

- Número calculado de frascos para injetáveis com pó;
- Um número idêntico de seringas de 1 ml com solvente e adaptadores estéreis de frascos para injetáveis;
- Compressas embebidas em álcool;
- Seringa estéril de grandes dimensões para conter o volume final do produto reconstituído.

Os procedimentos seguintes são fornecidos como orientações gerais para a preparação e reconstituição de OBIZUR. Repita as instruções de reconstituição seguintes para cada frasco para injetáveis com pó para reconstituição.

Reconstituição

Utilize uma técnica asséptica durante o procedimento de reconstituição.

1. Coloque o frasco para injetáveis com pó OBIZUR e a seringa pré-cheia com solvente à temperatura ambiente.
2. Retire a cápsula de fecho de plástico do frasco para injetáveis com pó OBIZUR (**figura A**).
3. Limpe a rolha de borracha com uma compressa embebida em álcool (não fornecida) e deixe secar antes de utilizar.
4. Destaque a cobertura da embalagem do adaptador de frascos para injetáveis (**figura B**). Não toque no Luer lock (ponta) no centro do adaptador de frascos para injetáveis. Não remova o adaptador de frascos para injetáveis da embalagem.
5. Coloque a embalagem do adaptador de frascos para injetáveis sobre uma superfície limpa, com o Luer lock apontado para cima.
6. Parta a cápsula de fecho resistente a abertura da seringa pré-cheia com solvente (**figura C**).
7. Enquanto segura firmemente na embalagem do adaptador de frascos para injetáveis, ligue a seringa pré-cheia com solvente ao adaptador de frascos para injetáveis, pressionando a ponta da seringa contra o Luer lock no centro do adaptador de frascos para injetáveis e rodando no sentido dos ponteiros do relógio até fixar a seringa. Não aperte demasiado (**figura D**).
8. Remova a embalagem de plástico (**figura E**).
9. Coloque o frasco para injetáveis com pó OBIZUR numa superfície limpa, plana e sólida. Coloque o adaptador de frascos para injetáveis sobre o frasco para injetáveis com pó OBIZUR e pressione o espigão de filtro do adaptador de frascos para injetáveis através do centro do círculo de borracha do frasco para injetáveis com pó OBIZUR até a cápsula de fecho de plástico transparente encaixar no frasco para injetáveis (**figura F**).
10. Pressione o êmbolo para injetar lentamente todo o volume de diluente da seringa para o frasco para injetáveis com pó OBIZUR.
11. Agite ligeiramente (num movimento circular) o frasco para injetáveis com pó OBIZUR, sem remover a seringa, até dissolver/reconstituir todo o pó (**figura G**). Antes da administração, a solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente para se verificar a existência de partículas sólidas ou de descoloração. Não utilize a solução se observar partículas ou descoloração.
12. Segure o frasco para injetáveis e o adaptador de frascos para injetáveis com uma mão e, com a outra mão, segure firmemente na barrica da seringa pré-cheia com solvente e desenrosque a seringa do adaptador de frascos para injetáveis com um movimento contrário ao dos ponteiros do relógio (**figura H**).
13. Utilize OBIZUR imediatamente e no prazo de 3 horas após a reconstituição, quando conservado à temperatura ambiente.

Figura A

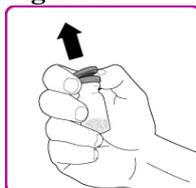


Figura B



Figura C

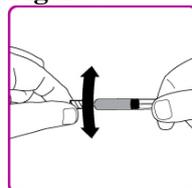


Figura D



Figura E

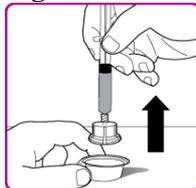


Figura F

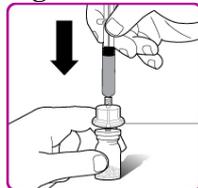


Figura G



Figura H



Administração

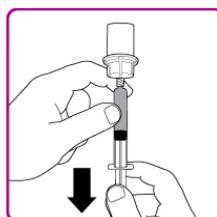
Apenas para injeção intravenosa.

- Antes da administração, a solução de OBIZUR deve ser inspecionada visualmente para se verificar a existência de partículas sólidas ou de descoloração. A solução deve ser transparente e incolor. Não administre a solução se observar partículas ou descoloração.
- Não administre OBIZUR no mesmo tubo ou recipiente que outros medicamentos para injeção.

Utilizando uma técnica asséptica, administre o medicamento de acordo com o procedimento seguinte:

1. Após a reconstituição de todos os frascos para injetáveis, ligue uma seringa de grandes dimensões ao adaptador de frascos para injetáveis, pressionando a ponta da seringa suavemente contra o Luer lock no centro do adaptador de frascos para injetáveis e rodando no sentido dos ponteiros do relógio até fixar a seringa.
2. Inverta o frasco para injetáveis; pressione o ar na seringa para o interior do frasco para injetáveis e recolha OBIZUR reconstituído para o interior da seringa (**figura I**).
3. Desenrosque a seringa grande do adaptador de frascos para injetáveis, no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio, e repita este processo para todos os frascos para injetáveis reconstituídos de OBIZUR até obter o volume total para administração.
4. Administre OBIZUR reconstituído por via intravenosa a uma velocidade de 1 a 2 ml por minuto.

Figura I



7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

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

Data da primeira autorização: 11 de novembro de 2015

Data da última renovação: 16 de novembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford
MA 01757
EUA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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

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

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

Antes do lançamento de OBIZUR em cada Estado-membro, o Titular da AIM deve chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente acerca do conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e outros aspetos do programa.

O programa educacional tem por objetivo minimizar o risco de erros na distribuição de doses.

Para cada Estado-membro em que OBIZUR será comercializado, o Titular da AIM deve assegurar que todos os profissionais de saúde que possam prescrever e administrar OBIZUR têm acesso ao pacote educacional seguinte, ou que este lhes é fornecido:

- Material educacional para médicos.

O material educacional para médicos deve conter:

- O Resumo das Características do Medicamento;
- O material de formação para profissionais de saúde.

O material de formação para profissionais de saúde deve conter os seguintes elementos essenciais:

- Folheto para o profissional de saúde, incluindo um cálculo pormenorizado do número de frascos para injetáveis para um doente com um determinado peso, por exemplo, 70 kg;
- Um vídeo online com uma descrição mais detalhada sobre os cálculos necessários e a administração do medicamento.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o artigo 14(8) do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para garantir uma monitorização adequada da segurança e eficácia de OBIZUR no tratamento de episódios hemorrágicos em doentes com hemofilia adquirida provocada por anticorpos para o fator VIII, o Titular da AIM deverá fornecer atualizações anuais sobre quaisquer novas informações relativas à segurança e eficácia de OBIZUR.	Anualmente na reavaliação anual

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

OBIZUR 500 U pó e solvente para solução injetável
susoctocog alfa

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

Um ml de solução contém aproximadamente 500 U de fator VIII anti-hemofílico (recombinante), sequência porcina, susoctocog alfa após a reconstituição.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

Polissorbato 80

Cloreto de sódio

Cloreto de cálcio di-hidratado

Sacarose

Trometamol

Cloridrato de trometamol

Citrato de sódio

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para injetáveis

Um, cinco, dez frascos para injetáveis

Uma, cinco, dez seringas pré-cheias com solvente

Um, cinco, dez adaptadores de frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Utilizar imediatamente ou no prazo de 3 horas após a reconstituição.

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

Baxalta Innovations GmbH
1221 Viena
Áustria

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

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS COM PÓ

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

OBIZUR 500 U pó para solução injetável
susoctocog alfa
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Destinado a uma única utilização.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 U

6. OUTRAS

Logótipo Baxalta

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

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA COM SOLVENTE

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

Solvente para OBIZUR
água para preparações injetáveis.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente. OBIZUR destina-se a ser utilizado apenas em meio hospitalar e deve ser administrado apenas por um profissional de saúde.

OBIZUR 500 U pó e solvente para solução injetável
susoctocog alfa

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

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é OBIZUR e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar OBIZUR
3. Como tomar OBIZUR
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar OBIZUR
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é OBIZUR e para que é utilizado

OBIZUR contém a substância ativa susoctocog alfa, fator VIII anti-hemofílico, sequência porcina. O fator VIII é necessário para a formação de coágulos no sangue e para parar hemorragias. Nos doentes com hemofilia adquirida, o fator VIII não funciona corretamente porque o doente desenvolveu anticorpos para o fator VIII do seu organismo, os quais neutralizam o fator de coagulação do sangue.

OBIZUR é utilizado para o tratamento de episódios hemorrágicos em adultos com hemofilia adquirida (uma doença hemorrágica provocada por uma insuficiência de atividade do fator VIII devido ao desenvolvimento de anticorpos). Estes anticorpos têm um efeito neutralizador reduzido contra o OBIZUR, em comparação com o fator VIII humano.

OBIZUR repõe a atividade do fator VIII em falta e ajuda na formação de coágulos sanguíneos nos locais com hemorragia.

2. O que precisa de saber antes de tomar OBIZUR

O medicamento destina-se a ser administrado exclusivamente em doentes hospitalizados. Requer a supervisão clínica do estado hemorrágico do doente.

Não tome OBIZUR:

- se tem alergia a susoctocog alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a proteínas de hamster (podem existir vestígios em OBIZUR remanescentes do processo de fabrico)
- se tem hemofilia A congénita com inibidores (CHAWI).

Se não tiver a certeza, fale com o médico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar OBIZUR.

Hipersensibilidade

Em casos raros, poderá ter uma reação alérgica a OBIZUR. Deverá ter conhecimento dos sinais iniciais de reações alérgicas (ver secção 4 para obter informações sobre os sinais e sintomas). Se observar algum destes sintomas, a injeção deve ser interrompida. Os sintomas graves, incluindo a dificuldade em respirar e desmaio (ou quase desmaio), exigem tratamento hospitalar urgente.

Inibidores

O seu médico poderá verificar se desenvolveu anticorpos ao fator VIII porcino e se ocorreu um aumento destes anticorpos.

O seu médico irá verificar o seu nível de fator VIII no sangue para confirmar que está a receber uma quantidade suficiente de fator VIII. O seu médico também irá verificar se a hemorragia está devidamente controlada.

Eventos cardiovasculares

Fale com o seu médico se atualmente tem, ou tiver tido, antecedentes de doença cardiovascular ou se tiver um risco conhecido de trombose (doenças relacionadas com a formação de coágulos sanguíneos na vasculatura normal), uma vez que não é possível excluir a possibilidade de desenvolver doenças tromboembólicas com níveis elevados e constantes de fator VIII no sangue.

Crianças e adolescentes

Não existe informação sobre a utilização de OBIZUR em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e OBIZUR

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos. Não são conhecidas interações entre OBIZUR e outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

OBIZUR não tem influência sobre a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

OBIZUR contém sódio

Este medicamento contém 4,6 mg de sódio (componente principal do sal de cozinha) por mililitro após a reconstituição. Isto é equivalente a 0,23% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Têm de ser tomados vários frascos para injetáveis por dose.

Fale com o seu médico se estiver num regime de alimentação com sódio controlado.

3. Como tomar OBIZUR

O tratamento com OBIZUR será realizado por um médico com experiência no tratamento de doentes com hemofilia (doenças hemorrágicas).

O seu médico irá calcular a sua dose de OBIZUR (em unidades ou U) dependendo da sua condição e peso corporal. A frequência e duração da administração dependem da sua reação ao tratamento com OBIZUR. Normalmente, a terapêutica de reposição com OBIZUR é um tratamento temporário até a hemorragia se resolver ou os anticorpos contra o fator VIII do seu organismo estarem erradicados.

O seu médico irá monitorizar os anticorpos contra OBIZUR.

A dose inicial recomendada é de 200 U por quilograma de peso corporal, administrada por injeção intravenosa.

O seu médico irá medir a sua atividade do fator VIII regularmente para decidir a dose e frequência subsequentes de OBIZUR.

A hemorragia reage ao tratamento tipicamente nas 24 horas iniciais e o seu médico irá ajustar a dose e duração de OBIZUR até a hemorragia parar.

O volume total de OBIZUR reconstituído deve ser administrado a uma velocidade de 1 a 2 ml por minuto.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Se ocorrerem reações alérgicas graves e súbitas, a injeção deve ser interrompida imediatamente. Deve contactar o seu médico imediatamente se apresentar qualquer um dos seguintes sintomas iniciais:

- Inchaço nos lábios e língua;
- Sensação de ardor e picadas no local de injeção;
- Arrepios, afrontamentos;
- Urticária, comichão generalizada;
- Dor de cabeça, tensão arterial baixa;
- Letargia, estado nauseoso, inquietude;
- Batimento rápido do coração, sensação de aperto no peito;
- Formigueiro, vômitos
- Sibilos.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Desenvolvimento de anticorpos e aumento dos anticorpos preexistentes contra o medicamento que poderá resultar em falta de eficácia em hemorragias continuadas.

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar OBIZUR

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem, no frasco para injetáveis e na seringa pré-cheia, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Utilize a solução reconstituída imediatamente, até 3 horas após dissolver o pó totalmente.

Após a reconstituição a solução deve ser transparente e incolor.
Não administre a solução se detetar partículas ou descoloração.

Visto que este medicamento se destina a utilização em meio hospitalar, os profissionais de saúde são responsáveis pelo armazenamento correto deste medicamento antes e durante a sua utilização, assim como pela eliminação correta do mesmo.

Nome e número do lote

Recomenda-se vivamente que sempre que OBIZUR for utilizado, o nome e o número de lote do medicamento sejam registados pelo profissional de saúde, a fim de manter uma ligação entre o seu tratamento e o número de lote do medicamento.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de OBIZUR

- A substância ativa é susoctocog alfa (fator VIII anti-hemofílico, sequência porcina, produzido por tecnologia de ADN recombinante). Cada frasco para injetáveis com pó contém 500 U de susoctocog alfa.
- Os outros componentes no pó são polissorbato 80, cloreto de sódio (ver também secção 2), cloreto de cálcio di-hidratado, sacarose, trometamol, cloridrato de trometamol e citrato de sódio.
- O solvente é 1 ml de água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de OBIZUR e conteúdo da embalagem

Uma embalagem contém 1, 5 ou 10 de cada um dos seguintes itens:

- frasco para injetáveis de vidro com OBIZUR 500 U, pó branco e macio, com rolha de borracha de butilo revestida com FluroTec® e selo de abertura fácil;
- seringa de vidro pré-cheia de 1 ml com água esterilizada para preparações injetáveis, com rolha de borracha de bromobutilo revestida com folha FluroTec® no lado do contacto, uma tampa de bromobutilo de ponta em borracha e um adaptador Luer lock;
- dispositivo de transferência de fluidos com espigão integrado em plástico.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

Fabricante

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel.: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**INSTRUÇÕES PARA A PREPARAÇÃO E ADMINISTRAÇÃO**Preparação

Antes de iniciar a reconstituição, são necessários os seguintes elementos:

- Número calculado de frascos para injetáveis com pó;
- Um número idêntico de seringas de 1 ml com solvente e adaptadores estéreis de frascos para injetáveis;
- Compressas embebidas em álcool;
- Seringa estéril de grandes dimensões para conter o volume final do produto reconstituído.

Os procedimentos seguintes são fornecidos como orientações gerais para a preparação e reconstituição de OBIZUR. Repita as instruções de reconstituição seguintes para cada frasco para injetáveis com pó para reconstituição.

Reconstituição

Utilize uma técnica asséptica durante o procedimento de reconstituição.

1. Coloque o frasco para injetáveis com pó OBIZUR e a seringa pré-cheia com solvente à temperatura ambiente.
2. Retire a cápsula de fecho de plástico do frasco para injetáveis com pó OBIZUR (**figura A**).
3. Limpe a rolha de borracha com uma compressa embebida em álcool (não fornecida) e deixe secar antes de utilizar.
4. Destaque a cobertura da embalagem do adaptador de frascos para injetáveis (**figura B**). Não toque no Luer lock (ponta) no centro do adaptador de frascos para injetáveis. Não remova o adaptador de frascos para injetáveis da embalagem.
5. Coloque a embalagem do adaptador de frascos para injetáveis sobre uma superfície limpa, com o Luer lock apontado para cima.
6. Parta a cápsula de fecho resistente a abertura da seringa pré-cheia com solvente (**figura C**).

7. Enquanto segura firmemente na embalagem do adaptador de frascos para injetáveis, ligue a seringa pré-cheia com solvente ao adaptador de frascos para injetáveis, pressionando a ponta da seringa contra o Luer lock no centro do adaptador de frascos para injetáveis e rodando no sentido dos ponteiros do relógio até fixar a seringa. Não aperte demasiado (**figura D**).
8. Remova a embalagem de plástico (**figura E**).
9. Coloque o frasco para injetáveis com pó OBIZUR numa superfície limpa, plana e sólida. Coloque o adaptador de frascos para injetáveis sobre o frasco para injetáveis com pó OBIZUR e pressione o espigão de filtro do adaptador de frascos para injetáveis através do centro do círculo de borracha do frasco para injetáveis com pó OBIZUR até a cápsula de fecho de plástico transparente encaixar no frasco para injetáveis (**figura F**).
10. Pressione o êmbolo para injetar lentamente todo o volume de diluente da seringa para o frasco para injetáveis com pó OBIZUR.
11. Agite ligeiramente (num movimento circular) o frasco para injetáveis com pó OBIZUR, sem remover a seringa, até dissolver/reconstituir todo o pó (**figura G**). Antes da administração, a solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente para se verificar a existência de partículas sólidas ou de descoloração. Não utilize a solução se observar partículas ou descoloração.
12. Segure o frasco para injetáveis com pó e o adaptador de frascos para injetáveis com uma mão e, com a outra mão, segure firmemente na barrica da seringa pré-cheia com solvente e desenrosque a seringa do adaptador de frascos para injetáveis com um movimento contrário ao dos ponteiros do relógio (**figura H**).
13. Utilize OBIZUR imediatamente e no prazo de 3 horas após a reconstituição, quando conservado à temperatura ambiente.

Figura A

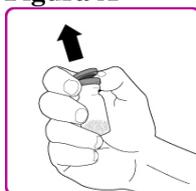


Figura B



Figura C

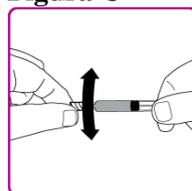


Figura D



Figura E

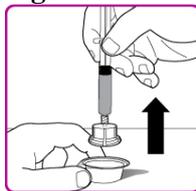


Figura F

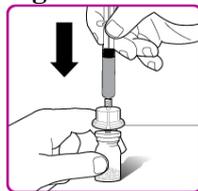


Figura G



Figura H



Administração

Apenas para injeção intravenosa.

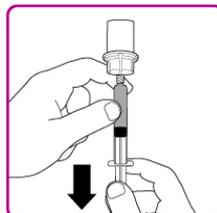
- Antes da administração, a solução de OBIZUR deve ser inspecionada visualmente para se verificar a existência de partículas sólidas ou de descoloração. A solução deve ser transparente e incolor. Não administre a solução se observar partículas ou descoloração.
- Não administre OBIZUR no mesmo tubo ou recipiente que outros medicamentos para injeção.

Utilizando uma técnica asséptica, administre o medicamento de acordo com o procedimento seguinte:

1. Após a reconstituição de todos os frascos para injetáveis, ligue uma seringa de grandes dimensões ao adaptador de frascos para injetáveis, pressionando a ponta da seringa suavemente contra o Luer lock no centro do adaptador de frascos para injetáveis e rodando no sentido dos ponteiros do relógio até fixar a seringa.
2. Inverta o frasco para injetáveis; pressione o ar na seringa para o interior do frasco para injetáveis e recolha OBIZUR reconstituído para o interior da seringa (**figura I**).

3. Desenrosque a seringa grande do adaptador de frascos para injetáveis, no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio, e repita este processo para todos os frascos para injetáveis reconstituídos de OBIZUR até obter o volume total para administração.
4. Administre OBIZUR reconstituído por via intravenosa a uma velocidade de 1 a 2 ml por minuto.

Figura I



A dose inicial necessária de OBIZUR para um doente é calculada através da seguinte fórmula:

$$\text{Dose inicial (U/kg)} \div \text{Dosagem do medicamento (U/frasco para injetáveis)} \times \text{Peso corporal (kg)} = \text{Número de frascos para injetáveis}$$

p. ex., para um doente com 70 kg, o número de frascos para injetáveis para uma dose inicial é calculado da seguinte forma:

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/frasco para injetáveis} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ frascos para injetáveis}$$

Dosagem

A dose inicial recomendada é de 200 U por quilograma de peso corporal, administrada por injeção.

Tipo de hemorragia	Atividade mínima alvo do fator VIII (unidades por dl ou % do valor normal)	Dose inicial (unidades por kg)	Dose subsequente	Frequência e duração das doses subsequentes
Hemorragia ligeira e moderada de músculo superficial/sem compromisso neurovascular e de articulação	>50%	200	As doses subsequentes devem ser tituladas com base na resposta clínica e com vista a manter a atividade mínima alvo do fator VIII	Intervalo de 4 a 12 horas entre doses, a frequência pode ser ajustada com base na resposta clínica e na atividade do fator VIII medida
Grande hemorragia moderada a grave intramuscular, retroperitoneal, gastrointestinal, intracraniana	>80%			