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 (rDNA) 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.

Susoctocog alfa (fattore VIII antiemofilico (rDNA), con sequenza porcina) è una proteina purificata costituita da 1 448 aminoacidi con una massa molecolare di circa 175 kDa.

Viene prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante 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 4,6 mg (198 mM) di sodio per mL di soluzione ricostituita.
Ogni flaconcino contiene 0,05 mg di polisorbato 80 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 (vedere paragrafo 4.4).

Monitoraggio del trattamento

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

Nel corso del trattamento, si raccomanda una determinazione appropriata dei livelli di fattore VIII come riferimento per la definizione della dose da somministrare e della frequenza delle infusioni ripetute (vedere paragrafo 4.4). La risposta dei singoli pazienti al fattore VIII può variare, con conseguenti emivite e recuperi differenti. La dose basata sul peso corporeo può richiedere un aggiustamento nei pazienti sottopeso o sovrappeso.

Nel caso specifico di interventi chirurgici importanti, è indispensabile un attento monitoraggio della terapia sostitutiva mediante analisi della coagulazione (attività del fattore VIII nel plasma).

Quando si usa un saggio di coagulazione monofase *in vitro* basato sul tempo di tromboplastina (aPTT) per determinare l'attività del fattore VIII nei campioni di sangue dei pazienti, i risultati dell'attività del fattore VIII nel plasma possono essere influenzati in modo significativo sia dal tipo di reagente aPTT sia dallo standard di riferimento utilizzato nel saggio. Inoltre, possono essere riscontrate discrepanze significative tra i risultati del saggio ottenuti mediante il saggio di coagulazione monofase basato su aPTT e quelli ottenuti mediante il saggio cromogenico secondo la Farmacopea europea. Questo è di fondamentale importanza in caso di sostituzione del laboratorio e/o dei reagenti impiegati per il saggio.

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'Organizzazione Mondiale della Sanità (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:

Dose iniziale (U/kg) ÷ Dosaggio del medicinale (U/flaconcino) × Peso corporeo (kg) = Numero di flaconcini

Esempio del calcolo del numero di flaconcini per la dose iniziale per un paziente che pesa 70 kg:

200 U/kg ÷ 500 U/flaconcino × 70 kg = 28 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 paragrafi 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.

Se il test degli anticorpi anti-rpFVIII è negativo al basale, può essere utilizzata una dose inferiore a quella raccomandata di 200 U/kg come dose iniziale di trattamento. La risposta clinica deve essere attentamente monitorata poiché un dosaggio inferiore a 200 U/kg è stato associato a una mancanza di efficacia (vedere paragrafo 4.4).

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

Fase iniziale

<table>
<tr><th>Tipo di emorragia</th><th>Attività minima desiderata del fattore VIII (unità per dL oppure % del valore normale)</th><th>Dose iniziale (unità per kg)</th><th>Dose successiva</th><th>Frequenza e durata della somministrazione successiva</th></tr>
<tr><td>Sanguinamento da lieve a moderato dai muscoli superficiali/ assenza di compromissione neurovascolare e di emorragia articolare</td><td>>50%</td><td rowspan="2">200</td><td rowspan="2">Determinare le dosi successive sulla base della risposta clinica e in modo da mantenere l'attività minima desiderata del fattore VIII</td><td rowspan="2">Somministrare ogni 4-12 ore, regolando la frequenza sulla base della risposta clinica e dell'attività misurata del fattore VIII</td></tr>
<tr><td>Emorragia intramuscolare, retroperitoneale, gastrointestinale, intracranica, da moderata importante a severa</td><td>>80%</td></tr>
</table>

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
La sicurezza e l'efficacia di OBIZUR nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

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

- Ipersensibilità al principio attivo, la proteina di criceto, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Emofilia A congenita con inibitori (CHAWI) (vedere paragrafo 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Dosaggio

Una dose iniziale inferiore alle 200 U/kg raccomandate è stata associata a mancanza di efficacia (vedere paragrafo 4.2).

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con OBIZUR. Il medicinale 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.

Inibitori

Prima di iniziare il trattamento con OBIZUR, si raccomanda di eseguire il test per gli anticorpi anti-rpFVIII. Il trattamento può iniziare a discrezione del medico prima di ricevere il risultato di questo test. Le decisioni terapeutiche possono essere ulteriormente supportate mediante il monitoraggio dei livelli del fattore VIII. 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. La mancanza di efficacia potrebbe essere dovuta ad anticorpi inibitori nei confronti di OBIZUR. Titoli di inibitori fino a 29 unità Bethesda sono stati registrati al basale in pazienti 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.

In pazienti trattati con OBIZUR, sono state inoltre riportate reazioni anamnestiche con aumento degli inibitori del fattore VIII umano e/o del fattore VIII porcino. Questi aumenti anamnestici possono determinare la mancanza di efficacia. Se si sospetta la presenza di tali anticorpi inibitori nei confronti di OBIZUR e vi è una mancanza di efficacia, considerare altre opzioni terapeutiche.

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.

Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare esistenti, la terapia sostitutiva con fattore VIII potrebbe incrementare il rischio cardiovascolare.

Eventi tromboembolici

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

Monitoraggio del trattamento

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).

Eccipienti

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 4,6 mg di sodio per 1 mL di soluzione ricostituita in ciascun flaconcino, equivalente allo 0,23% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Ogni dose richiede l'assunzione di più flaconcini.

Ad esempio, per un paziente che pesa 70 kg la dose raccomandata di 200 U/kg richiederebbe 28 flaconcini, che corrispondono a un'assunzione di sodio pari a 128,8 mg per trattamento. Questo equivale al 6,44% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Contenuto di polisorbato

Questo medicinale contiene 0,05 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino equivalente a 0,05 mg per mL di soluzione ricostituita. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

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 e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente 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. Gli anticorpi inibitori, incluse le risposte anamnestiche, possono determinare una mancanza di efficacia.

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). Nello studio clinico di OBIZUR per l'emofilia acquisita, 29 pazienti adulti sono risultati valutabili per la sicurezza. Diciannove soggetti non presentavano un titolo di inibitori anti-fattore VIII porcino rilevabile al basale (<0,6 BU/mL). Dei 19 soggetti, dodici non avevano un titolo rilevabile di anti-fattore VIII porcino dopo il trattamento, cinque avevano manifestato un aumento del titolo (≥0,6 BU/mL), due soggetti non avevano campioni analizzati post-trattamento e sette soggetti avevano sviluppato reazioni anamnestiche con un aumento ≥10 BU degli inibitori del fattore VIII umano e/o della sequenza porcina del fattore VIII ricombinante.

Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Reazione avversa**	**Frequenza**
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anamnestica	Molto comune
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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattori della coagulazione del sangue, 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 pazienti con emofilia acquisita con anticorpi inibitori autoimmuni nei confronti del fattore VIII umano sono state esaminate in uno studio prospettico, non randomizzato, in aperto, condotto su 28 pazienti (18 caucasici, 6 neri e 4 asiatici). Lo studio includeva pazienti 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 pazienti valutati a 8 ore e nel 100% (18/18) dei pazienti 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 pazienti (86%) è stato ottenuto il controllo (risoluzione) dell'episodio emorragico iniziale. Tra i pazienti 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 pazienti 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 pazienti, 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 1 523 U/kg su un periodo mediano di 6 giorni. Il numero mediano di infusioni giornaliere per paziente 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 1 050 U/kg con una mediana di 10,5 infusioni (dose mediana di 100 U/kg) per controllare un episodio emorragico.

Nello studio clinico di OBIZUR per l'emofilia acquisita, 29 pazienti adulti erano valutabili per la sicurezza. Diciannove soggetti, non presentavano un titolo di inibitori anti-fattore VIII porcino rilevabile al basale (<0,6 BU/mL). Dei 19 soggetti, dodici non avevano un titolo rilevabile di

anti-fattore VIII porcino dopo il trattamento, cinque avevano manifestato un aumento del titolo (≥0,6 BU/mL), due soggetti non avevano campioni analizzati post-trattamento e sette soggetti avevano sviluppato reazioni anamnestiche con un aumento ≥10 BU degli inibitori del fattore VIII umano e/o della sequenza porcina del fattore VIII ricombinante.

Nello studio clinico di OBIZUR in pazienti con emofilia A congenita con inibitori del FVIII (CHAWI) sottoposti a intervento chirurgico, su 8 pazienti adulti valutabili per l'analisi di sicurezza, un totale di 5 soggetti ha manifestato reazioni anamnestiche.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i 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 per i 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 pazienti con emofilia acquisita non in stato emorragico.

Tabella 1: Dati di farmacocinetica individuali per l'attività del fattore VIII dopo la somministrazione della dose finale di OBIZUR a 5 pazienti con emofilia acquisita. I pazienti non erano in stato emorragico. L'attività del fattore VIII è stata misurata con il saggio di coagulazione a uno stadio.

Paziente	Dose (U)	Dose (U/kg)	Attività del hFVIII al basale (%)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	A_{max} (%)	AUC_{0-t} (%t)	$AUC_{0-\infty}$ (%t)
1	5 000	76,7	89	17	0,42	213	3 124	4 988
2	2 934	30,0	18	4,6	0,42	100	694	712
3	7 540	144,2	3	5,3	0,45	74	473	492
4	9 720	206,8	0	1,8	0,50	53	122	135
5	10 000	133,3	N/D	4,2	0,75	178	1 583	1 686

A_{max} = attività % massima osservata; AUC_{0-t} = area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo 0 all'ultima concentrazione misurabile; $AUC_{0-\infty}$ = area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo 0 estrapolata all'infinito; $t_{1/2}$ = emivita terminale; T_{max} = 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 pazienti 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 pazienti non presentavano titoli anti-fattore VIII porcino rilevabili dopo il trattamento (< 0,6 BU/mL sulla base dell'ultimo risultato riportato), due pazienti presentavano un titolo anti-fattore VIII porcino rilevabile (≥ 0,6 BU/mL).

L'emivita media di OBIZUR in nove pazienti 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 farmacologia di sicurezza 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 (E433)
Cloruro di sodio
Cloruro di calcio diidrato (E509)
Trometamolo
SaccarosioTrometamolo cloridrato
Citrato di sodio (E331)

Solvente

Acqua 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

3 anni.

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 rivestita con film fluoropolimerico) e chiusura flip-off;
- siringhe preriempite (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica rivestita con film fluoropolimerico sul lato di contatto), cappuccio di gomma bromobutilica e adattatore Luer lock;
- dispositivo per il trasferimento del liquido con perforatore integralmente in plastica.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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_2O.

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 il Luer lock (l'estremità) 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

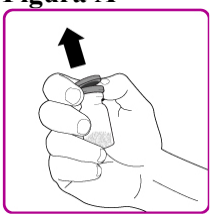


Figura B

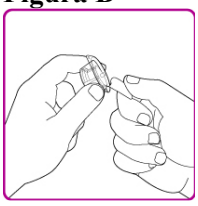


Figura C

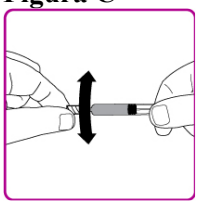


Figura D

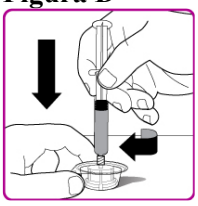


Figura E

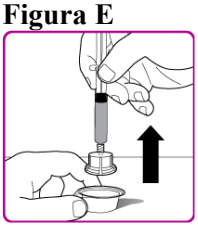


Figura F

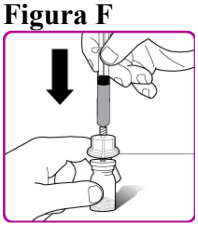


Figura G

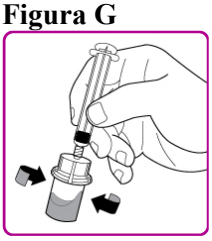
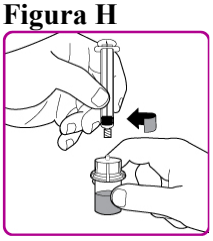


Figura H



Somministrazione

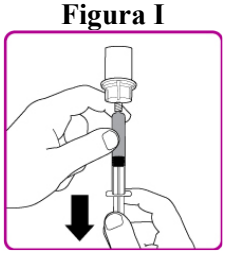
Solo per iniezione endovenosa.

- 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**).
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.

Figura I



7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI 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
Data del rinnovo più recente: 16 novembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08/2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Descrizione	AIC n.	Classe di rimborsabilità	Classificazione ai fini della fornitura	Prezzo al Pubblico IVA INCLUSA (Euro)
500 U/ml 1 flaconcino	044557015/E	Classe H	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	€ 1.914,46
500 U/ml 5 flaconcini	044557027/E	Classe H	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	€ 9.572,32
500 U/ml 10 flaconcini	044557039/E	Classe H	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	€ 19.144,64