

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OBIZUR 500 U, poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre contient une quantité nominale de 500 unités de facteur VIII antihémophilique (ADNr), de séquence porcine, dépourvu du domaine B, susoctocog alfa.

OBIZUR contient environ 500 U/ml de susoctocog alfa après reconstitution.

L'activité (U) est déterminée par méthode chronométrique en un temps. L'activité spécifique d'OBIZUR est d'environ 10 000 U/mg de protéine.

OBIZUR (facteur antihémophilique VIII (ADNr), de séquence porcine) est une protéine purifiée qui comprend 1 448 acides aminés et dont la masse moléculaire est d'environ 175 kDa.

Il est produit par la technologie de l'ADN recombinant (ADNr) sur des cellules rénales de hamsters nouveau-nés (BHK). Les cellules BHK sont cultivées dans un milieu qui contient du sérum foetal bovin. Le procédé de fabrication ne contient pas de sérum humain ni de produits de protéines humaines et ne contient aucune autre substance d'origine animale.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque flacon contient 4,6 mg (198 mM) de sodium par ml de solution reconstituée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre est blanche.

Le solvant est limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie acquise due aux anticorps contre le facteur VIII.

OBIZUR est indiqué chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par OBIZUR doit être administré sous la responsabilité d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hémophilie (voir rubrique 4.4).

Suivi du traitement

Le produit ne peut être administré qu'à des patients hospitalisés. Il nécessite une supervision clinique de l'état hémorragique du patient.

Au cours du traitement, il est conseillé d'évaluer de manière appropriée les niveaux de facteur VIII pour déterminer la dose à administrer et la fréquence des perfusions répétées (voir rubrique 4.4). La réponse au facteur VIII peut varier d'un patient à l'autre, avec des demi-vies et des récupérations différentes. La dose basée sur le poids corporel peut nécessiter un ajustement chez les patients en sous-poids ou en surpoids.

Dans le cas d'interventions chirurgicales majeures en particulier, un suivi précis du traitement de substitution par l'analyse de la coagulation (activité du facteur VIII plasmatique) est indispensable.

Lorsqu'on utilise un test de coagulation en un temps de thromboplastine (TCA) *in vitro* pour déterminer l'activité du facteur VIII dans les échantillons de sang des patients, les résultats de l'activité du facteur VIII plasmatique peuvent être sensiblement affectés à la fois par le type de réactif du TCA et par le standard de référence utilisé dans le test. Il peut également y avoir des écarts importants entre les résultats obtenus par le test de coagulation en un temps basé sur le TCA et le dosage chromogénique selon la norme Ph. Ceci est particulièrement important lorsque l'on change de laboratoire et/ou de réactifs utilisés dans le test.

Posologie

La posologie, la fréquence et la durée du traitement par OBIZUR sont fonction du site, de l'étendue et de la sévérité de l'épisode hémorragique, de l'activité cible du facteur VIII et de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII à administrer est indiqué en unités (U), dérivées d'un standard interne qui a été calibré selon le standard actuel de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour les facteurs VIII.

Une unité (U) d'activité du facteur VIII est équivalente à la quantité de facteur VIII présente dans 1 ml de plasma humain normal.

La dose initiale recommandée est de 200 U par kg de poids corporel, administrée par injection intraveineuse (voir rubrique 6.6).

La dose initiale requise d'OBIZUR pour un patient est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Dose initiale (U/kg)} \div \text{Dosage du médicament (U/flacon)} \times \text{Poids corporel (kg)} = \text{Nombre de flacons}$$

Par exemple, pour un patient de 70 kg, le nombre de flacons nécessaire pour une dose initiale sera calculé comme suit :

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

Il convient de surveiller l'activité du facteur VIII et l'état clinique du patient 30 minutes après la première injection et 3 heures après l'administration d'OBIZUR.

Il faut également surveiller l'activité du facteur VIII juste avant chaque dose ultérieure et 30 minutes après et se référer au tableau ci-dessous pour les niveaux minimums cibles recommandés de facteur VIII.

Le test chronométrique en un temps est celui recommandé pour le facteur VIII car il a été utilisé pour déterminer l'activité et le taux de récupération moyen d'OBIZUR (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

La posologie et la fréquence d'administration doivent se baser sur les résultats de l'activité du facteur VIII (qui doit être maintenue dans les limites recommandées) et sur la réponse clinique obtenue.

Si la recherche d'anticorps anti-FVIII porcin recombinant est négative avant l'instauration du traitement, une dose inférieure à la dose recommandée de 200 U/kg peut être utilisée comme dose de traitement initiale. La réponse clinique doit être étroitement surveillée car une dose inférieure à 200 U/kg a été associée à un manque d'efficacité (voir rubrique 4.4).

Les données d'efficacité et de sécurité des patients atteints d'hémophilie acquise sont limitées (voir la rubrique 5.1).

Phase initiale

Type d'hémorragie	Activité cible du facteur VIII (unités par dl ou % de l'activité normale)	Dose initiale (unités par kg)	Dose ultérieure	Fréquence et durée de la posologie ultérieure
Hémorragie légère à modérée du muscle superficiel/ pas d'atteinte neurovasculaire et saignement des articulations	> 50 %	200	Titrer les doses ultérieures en fonction de la réponse clinique et pour conserver une activité minimale cible du facteur VIII	Dose toutes les 4 à 12 heures, la fréquence peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de l'activité mesurée du facteur VIII
Hémorragie intramusculaire, rétropéritonéale, gastro-intestinale, intracrânienne majeure modérée à sévère	> 80 %			

Phase de cicatrisation

Lorsque l'hémorragie a répondu, généralement dans les premières 24 heures, poursuivre le traitement par OBIZUR à une dose qui permet de maintenir l'activité minimale du facteur VIII à 30-40 % jusqu'au contrôle de l'hémorragie. L'activité sanguine maximale du facteur VIII ne doit pas excéder 200 %.

La durée du traitement dépend du jugement clinique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'OBIZUR chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans atteint d'hémophilie acquise, n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Le volume total d'OBIZUR reconstitué doit être administré à une vitesse de 1 à 2 ml par minute.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux protéines de hamster ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hémophilie congénitale A avec inhibiteurs (CHAWI) (voir rubrique 5.1)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dose

Une dose initiale inférieure aux 200 U/kg recommandés a été associée à un manque d'efficacité (voir rubrique 4.2).

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles avec OBIZUR. Le médicament contient des traces de protéines de hamster.

En cas de symptômes d'hypersensibilité, les patients doivent être avertis de la nécessité d'arrêter immédiatement la prise du médicament et de consulter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité tels que des éruptions urticariennes, de l'urticaire généralisée, une oppression thoracique, des sifflements, de l'hypotension et de l'anaphylaxie.

En cas de choc, le traitement symptomatique habituel de l'état de choc devra être instauré.

Inhibiteurs

Il est recommandé de procéder à un test de dépistage des anticorps anti-FVIII porcin recombinant avant l'instauration du traitement par OBIZUR. Le traitement peut être commencé à la discrétion du médecin avant de recevoir le résultat de ce test. Les décisions relatives au traitement peuvent être appuyées par la surveillance des taux de facteur VIII. Des anticorps inhibiteurs contre le facteur VIII de séquence porcine (mesurés à l'aide de la modification de Nijmegen du test Bethesda) ont été détectés avant et après l'exposition à OBIZUR. Le manque d'efficacité pourrait être dû à des anticorps inhibiteurs de l'OBIZUR. Des titres d'inhibiteurs allant jusqu'à 29 unités Bethesda ont été enregistrés comme valeur initiale ; cependant les patients ont répondu positivement à OBIZUR. Il est recommandé d'établir le traitement en fonction du jugement clinique et non en fonction des anticorps inhibiteurs détectés par le test Bethesda.

Des réactions anamnestiques accompagnées d'une augmentation des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII humain et/ou le facteur VIII porcin ont également été rapportées chez des patients traités par OBIZUR. Ces augmentations anamnestiques peuvent entraîner un manque d'efficacité. Si la présence de tels anticorps inhibiteurs d'OBIZUR est suspectée et si un manque d'efficacité est constaté, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

On ne dispose pas d'informations cliniques sur le développement d'anticorps inhibiteurs contre OBIZUR après administration répétée. Par conséquent, OBIZUR doit être administré uniquement lorsqu'il est considéré comme cliniquement nécessaire. Les purpuras cutanés extensifs ne requièrent pas nécessairement de traitement.

OBIZUR est produit par la technologie de l'ADN recombinant sur des cellules rénales de hamsters nouveau-nés. Aucun anticorps contre les protéines de cellules rénales de hamsters nouveau-nés n'a été détecté chez les patients après l'exposition à OBIZUR.

Événements cardiovasculaires

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, un traitement de substitution par le facteur VIII peut augmenter le risque cardiovasculaire.

Événements thromboemboliques

Des taux élevés et constants de facteur VIII dans le sang peuvent prédisposer à des événements thromboemboliques. Les patients présentant une maladie cardiovasculaire préexistante et les personnes âgées sont particulièrement à risque.

Suivi du traitement

L'activité du facteur VIII déterminée par dosage chromogénique est généralement inférieure à l'activité du facteur VIII déterminée par méthode chromométrique en un temps. La mesure de l'activité du facteur VIII doit toujours être réalisée avec la même méthodologie de dosage pour un même patient. Le test chromométrique en un temps est recommandé car il a été utilisé pour déterminer l'activité et le taux de récupération moyen d'OBIZUR (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Teneur en sodium

Chaque flacon d'OBIZUR contient 4,6 mg de sodium par ml de solution reconstituée, ce qui équivaut à 0,23 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium chez l'adulte. Plusieurs flacons doivent être pris par dose.

Par exemple, pour un patient de 70 kg utilisant la dose recommandée de 200 U/kg, il faudrait 28 flacons, ce qui donne un apport en sodium de 128,8 mg par traitement. Cela équivaut à 6,44 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium chez l'adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction d'OBIZUR avec d'autres médicaments n'a été signalée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude sur la reproduction n'a été menée chez l'animal avec OBIZUR. On ne dispose pas d'expérience sur l'utilisation d'OBIZUR pendant la grossesse et l'allaitement. OBIZUR ne doit donc être utilisé durant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

OBIZUR n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (qui peuvent inclure : angio-œdème, sensation de brûlure et picotements au site d'injection, frissons, bouffée congestive, urticaire généralisée, céphalée, éruptions urticariennes, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, fourmillements, vomissements, sifflements) sont possibles et peuvent évoluer en anaphylaxie sévère (y compris un choc) (voir rubrique 4.4).

Les patients atteints d'hémophilie acquise peuvent développer des anticorps inhibiteurs contre le facteur VIII de séquence porcine. Les anticorps inhibiteurs, y compris les réponses anamnétiques, peuvent entraîner un manque d'efficacité.

Liste tabulée des effets indésirables:

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous conformément à la classification MedDRA (SOC et terme préférentiel). Lors d'une étude clinique sur OBIZUR utilisé en cas d'hémophilie acquise, la sécurité du produit a été évaluée chez 29 patients adultes. Dix-neuf sujets n'ont pas eu de titre détectable d'inhibiteur du facteur VIII anti-porcine à l'inclusion (< 0,6 UB/ml). Sur

les 19 sujets, douze n'ont pas eu de titre détectable du facteur VIII anti-porcine après le traitement, cinq ont eu une augmentation du titre ($\geq 0,6$ UB/ml) et deux sujets n'ont pas eu d'échantillons analysés après le traitement et sept sujets ont développé des réactions anamnestiques avec une augmentation \geq à 10 UB des inhibiteurs du facteur VIII humain et/ou du facteur VIII recombinant de séquence porcine.

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	Effet indésirable	Fréquence
Investigations	Test positif pour les anticorps inhibiteurs contre le facteur VIII de séquence porcine (voir la rubrique 4.4)	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réaction anamnestique	Très fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Les effets de doses d'OBIZUR supérieures à celles recommandées n'ont pas été décrits.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, facteurs de coagulation sanguin. Code ATC : B02BD14

Mécanisme d'action

OBIZUR est un facteur VIII recombinant, de séquence porcine, dépourvu du domaine B (susoctocog alfa). Il s'agit d'une glycoprotéine.

Dès qu'il est libéré dans le système circulatoire du patient, le facteur VIII se lie au facteur von Willebrand (vWF). Le complexe facteur VIII/ von Willebrand consiste en deux molécules (facteur VIII et facteur von Willebrand) dont les fonctions physiologiques sont différentes. Le facteur VIII activé agit comme un co-facteur pour le facteur IX activé, accélérant ainsi la conversion du facteur X en facteur X activé, qui finit par convertir la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit ensuite le fibrinogène en fibrine, ce qui aboutit à la formation d'un caillot.

L'hémophilie acquise est un trouble rare de la coagulation dans lequel des patients possédant des gènes normaux du facteur VIII développent des anticorps inhibiteurs dirigés contre ce facteur VIII. Ces auto-anticorps neutralisent le facteur VIII humain circulant, créant ainsi un déficit en facteur VIII disponible. Les anticorps circulants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur VIII humain n'ont pas ou peu de réactivité croisée contre OBIZUR.

OBIZUR remplace temporairement le facteur VIII endogène inhibé nécessaire à une hémostase efficace.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité d'OBIZUR dans le traitement d'épisodes hémorragiques graves chez des patients atteints d'hémophilie acquise avec anticorps inhibiteurs auto-immuns contre le facteur VIII

humain ont été étudiées lors d'une étude prospective, non randomisée et en ouvert sur 28 patients (18 caucasiens, 6 noirs et 4 asiatiques). L'étude incluait des patients présentant une hémorragie mettant en jeu le pronostic vital et/ou la survie d'un membre et qui nécessitaient une hospitalisation.

24 heures après la dose initiale, tous les premiers épisodes hémorragiques avaient répondu positivement au traitement, tel qu'évalué par l'investigateur principal. Par réponse positive, on entend un arrêt ou une diminution de l'hémorragie, avec amélioration clinique ou activité du facteur VIII supérieure à la cible pré-établie.

Une réponse positive a été observée chez 95 % des patients évalués (19/20) après 8 heures et chez 100 % des patients (18/18) après 16 heures. Outre la réponse au traitement, la réussite totale du traitement a été déterminée par l'investigateur comme la possibilité d'arrêter ou de réduire la dose et/ou la fréquence d'administration d'OBIZUR. Au total, chez 86 % des patients (24/28), il a été possible de contrôler (résolution) l'épisode hémorragique initial. Parmi les patients traités par OBIZUR en traitement de première intention (c'est-à-dire qu'il n'y a pas eu recours à d'autres agents anti-hémorragiques avant le premier traitement par OBIZUR), 94 % (16/17) ont signalé la réussite finale du traitement. Onze patients ont signalé avoir reçu des agents anti-hémorragiques (par exemple rFVIIa, concentré de complexe prothrombinique activé, acide tranexamique) avant le premier traitement par OBIZUR. Sur ces 11 patients, huit ont connu une réussite finale du traitement (73 %).

La dose médiane par injection pour réussir le traitement de l'hémorragie principale était de 133 U/kg et la dose totale médiane était de 1 523 U/kg pour une durée médiane de 6 jours. Le nombre médian de perfusions quotidiennes par patient était de 1,76 (entre 0,2 et 5,6). Au cours des premières 24 heures, la dose totale médiane utilisée lors de l'étude clinique a été de 493 U/kg, avec une médiane de 3 perfusions. Lorsque le traitement devait être prolongé au-delà de 24 heures, une dose totale médiane de 1 050 U/kg a été utilisée, avec une médiane de 10,5 perfusions (dose médiane de 100 U/kg) afin de contrôler un épisode hémorragique.

Dans une étude clinique d'OBIZUR dans l'hémophilie acquise, la sécurité du produit a été évaluée chez 29 patients adultes. Dix-neuf sujets n'ont pas eu de titre d'inhibiteur du facteur VIII anti-porcine détectable à l'inclusion (< 0,6 UB/ml). Sur les 19 sujets, douze n'ont pas eu de titre du facteur VIII anti-porcine détectable après le traitement, cinq ont eu une augmentation du titre ($\geq 0,6$ UB/ml) et deux sujets n'ont pas eu d'échantillons analysés après le traitement et sept sujets ont développé des réactions anamnestiques avec une augmentation ≥ 10 UB des inhibiteurs du facteur VIII humain et/ou du facteur VIII recombinant de séquence porcine.

Dans une étude clinique d'OBIZUR chez des patients atteints d'hémophilie A congénitale avec inhibiteurs du FVIII (CHAWI) subissant une intervention chirurgicale, sur 8 patients adultes évaluables pour l'analyse de la sécurité, 5 sujets au total ont présenté des réactions anamnestiques.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec OBIZUR dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hémophilie acquise (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les données pharmacocinétiques de 5 patients atteints d'hémophilie acquise en l'absence d'hémorragie sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Données pharmacocinétiques individuelles concernant l'activité du facteur VIII après administration de la dose finale d'OBIZUR à 5 patients atteints d'hémophilie acquise. Les patients ne présentaient pas d'hémorragie. L'activité du facteur VIII a été mesurée par méthode chromométrique en un temps.

Patient	Dose (U)	Dose (U/kg)	Activité initiale du hFVIII (%)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	A_{max} (%)	ASC_{0-t} (%·t)	$ASC_{0-\infty}$ (%·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	ND	4,2	0,75	178	1583	1686

A_{max} = pourcentage d'activité maximale observée ; ASC_{0-t} = aire sous la courbe concentration/temps depuis le temps 0 jusqu'à la dernière concentration mesurable ; $ASC_{0-\infty}$ = aire sous la courbe concentration/temps depuis le temps 0 extrapolé jusqu'à l'infini ; $t_{1/2}$ = demi-vie terminale ; T_{max} = temps observé pour atteindre le pourcentage d'activité maximal, ND = non disponible.

Le taux de récupération moyen après la dose initiale de 200 U/kg était de $1,06 \pm 0,75$ U/ml par U/kg (entre 0,10 et 2,61) mesuré par méthode chromométrique en un temps.

Bien que l'activité du facteur VIII déterminée par le dosage chromogénique soit généralement inférieure à l'activité du facteur VIII déterminée par méthode chromométrique en un temps, dans l'étude clinique OBI-1-301, les mesures de l'activité du facteur VIII post-perfusion chez les patients atteints d'hémophilie acquise avaient tendance à être plus élevées lorsqu'elles étaient déterminées par le dosage chromogénique plutôt que par méthode chromométrique en un temps (voir rubrique 4.4). Des anticorps inhibiteurs contre OBIZUR ont été mesurés à l'aide d'une modification de la variation de Nimègue du test Bethesda. Chez trois patients inclus dans l'analyse pharmacocinétique, un titre d'inhibiteur du facteur VIII anti-porcine a été détecté initialement ($\geq 0,6$ unité Bethesda (UB)/ml). Chez trois des cinq patients, les titres du facteur VIII anti-porcine n'ont plus été détectés après le traitement ($< 0,6$ UB/ml sur base du dernier résultat rapporté), mais bien chez les deux autres ($\geq 0,6$ UB/ml).

La demi-vie moyenne d'OBIZUR chez neuf patients évaluables hémorragiques était (approximativement) de 10 heures (plage de 2,6 à 28,6 heures).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité ou de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Cependant, dans les études de toxicologie en administration répétée, l'incidence et la gravité de la glomérulopathie observée chez des singes qui avaient reçu OBIZUR à des doses de 75, 225, et 750 U/kg/jour tendaient à augmenter avec le temps.

Aucune étude de reproduction animale avec OBIZUR n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Polysorbate 80
Chlorure de sodium
Chlorure de calcium dihydraté
Saccharose
Trométamol
Chlorhydrate de trométamol
Citrates de sodium

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement, et au maximum dans les 3 heures après la reconstitution.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte d'OBIZUR contient 1, 5 ou 10 unités des éléments suivants :

- flacons de poudre (en verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl recouvert de FluroTec®) et d'une capsule amovible ;
- seringue préremplie (en verre de type I) munie d'un bouchon (caoutchouc bromobutyl recouvert d'une pellicule de FluroTec® sur la surface de contact), d'un capuchon en caoutchouc bromobutyl et d'un adaptateur Luer lock ;
- dispositif de transfert de liquide muni d'une pointe intégrée en plastique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Après la reconstitution, la solution est limpide, incolore, exempte de particules et présente un pH de 6,8 à 7,2. L'osmolalité du tampon de formulation est comprise entre 59 et 65 10 % mOsm/kg H₂O.

Le médicament reconstitué doit être contrôlé visuellement afin de détecter d'éventuelles particules ou décolorations avant administration. Les solutions décolorées ou contenant des particules ne doivent pas être administrées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Préparation

Avant de commencer la reconstitution, vous avez besoin des éléments suivants :

- Nombre calculé de flacons de poudre ;
- Nombre identique de seringues de 1 ml de solvant et d'adaptateurs stériles pour flacon ;
- Tampons imbibés d'alcool ;
- Grande seringue stérile pour contenir le volume final du produit reconstitué.

Les instructions ci-dessous servent de guide général pour la préparation et la reconstitution d'OBIZUR. Répéter les instructions de reconstitution pour chaque flacon de poudre à reconstituer.

Reconstitution

Des conditions aseptiques doivent être respectées pendant toute la procédure de reconstitution.

1. Amener le flacon de poudre d'OBIZUR et la seringue de solvant préremplie à température ambiante.
2. Retirer le capuchon en plastique du flacon de poudre d'OBIZUR (**figure A**).
3. Frotter le bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool (non fourni) et laisser sécher avant d'utiliser.
4. Enlever le couvercle de l'emballage de l'adaptateur de flacon (**figure B**). Ne pas toucher le Luer lock (la pointe) au centre de l'adaptateur de flacon. Ne pas sortir l'adaptateur de flacon de l'emballage.
5. Placer l'emballage de l'adaptateur de flacon sur une surface propre, le Luer lock dirigé vers le haut.
6. Casser le capuchon de protection de la seringue de solvant préremplie (**figure C**).
7. Tout en tenant fermement l'emballage de l'adaptateur de flacon, connecter la seringue de solvant préremplie à l'adaptateur de flacon en poussant la pointe de la seringue vers le bas sur le Luer lock au centre de l'adaptateur de flacon et en la tournant dans le sens horaire jusqu'à ce que la seringue soit correctement fixée. Ne pas serrer de manière excessive (**figure D**).
8. Enlever l'emballage en plastique (**figure E**).
9. Placer le flacon de poudre d'OBIZUR sur une surface plane, dure et propre. Placer l'adaptateur de flacon sur le flacon de poudre d'OBIZUR et enfoncer fermement la pointe du filtre de l'adaptateur de flacon dans le centre du cercle en caoutchouc du flacon de poudre d'OBIZUR jusqu'à ce que le capuchon en plastique transparent s'enfonce dans le flacon (**figure F**).
10. Pousser le piston vers le bas pour injecter lentement tout le diluant de la seringue dans le flacon de poudre d'OBIZUR.
11. Agiter doucement (en un mouvement circulaire) le flacon de poudre d'OBIZUR sans enlever la seringue jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute/reconstituée (**figure G**). La solution reconstituée doit être inspectée visuellement avant l'administration afin de détecter la présence de particules. Ne pas utiliser en cas de décoloration ou de présence de particules.
12. D'une main, tenir le flacon et l'adaptateur de flacon, de l'autre tenir fermement le corps de la seringue de solvant préremplie et, en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, dévisser la seringue de l'adaptateur de flacon (**figure H**).
13. Utiliser immédiatement OBIZUR et dans les 3 heures suivant la reconstitution lorsque le produit est laissé à température ambiante.

Figure A

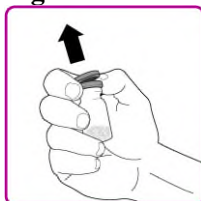


Figure B

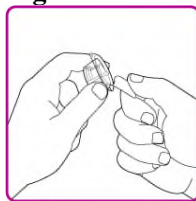


Figure C

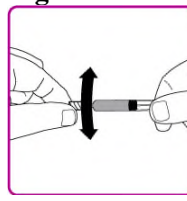


Figure D

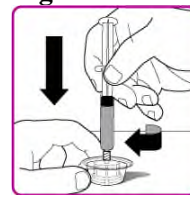


Figure E

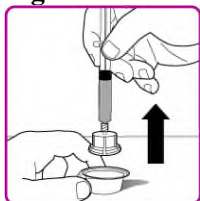


Figure F

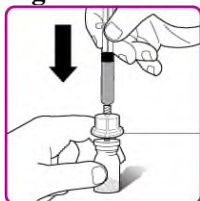


Figure G

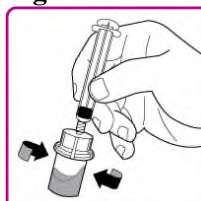
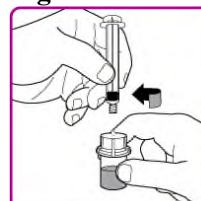


Figure H



Administration

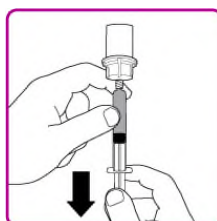
Pour injection par voie intraveineuse uniquement

- Inspecter visuellement la solution OBIZUR reconstituée afin de vérifier l'absence de particules et de décoloration avant administration. La solution doit être limpide et incolore. Ne pas administrer en cas de présence de particules ou de décoloration.
- Ne pas administrer OBIZUR dans la même tubulure ou la même poche qu'un autre médicament injectable.

En respectant des conditions aseptiques, administrer le produit de la manière suivante :

1. Lorsque tous les flacons ont été reconstitués, connecter une grande seringue à l'adaptateur de flacon en poussant légèrement la pointe de la seringue vers le bas sur le Luer lock au centre de l'adaptateur de flacon et en la tournant dans le sens horaire jusqu'à ce que la seringue soit correctement fixée.
2. Retourner le flacon ; pousser l'air contenu dans la seringue dans le flacon et aspirer OBIZUR reconstitué dans la seringue (**figure I**).
3. Retirer la grande seringue de l'adaptateur de flacon en la tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre et répéter cette opération pour tous les flacons reconstitués d'OBIZUR jusqu'à ce que le volume total à administrer soit atteint.
4. Administrer OBIZUR reconstitué par voie intraveineuse à une vitesse de 1 à 2 ml par minute.

Figure I



7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienne
AUTRICHE
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 novembre 2015

Date du dernier renouvellement : 16 novembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford
MA 01757
Etats-Unis

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienne
Autriche

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation d'OBIZUR dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) approuvera le contenu et le format du programme pédagogique, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, en accord avec l'autorité compétente nationale.

Le programme pédagogique est destiné à limiter le risque d'erreurs de dispensation des doses.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre où OBIZUR est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire et de délivrer OBIZUR ont accès au kit pédagogique suivant ou qu'il leur a été fourni :

- Matériel pédagogique du médecin

Le matériel pédagogique du médecin doit contenir :

- le Résumé des caractéristiques du produit ;
- le matériel de formation des professionnels de santé.

Le matériel de formation des professionnels de santé doit contenir les principaux éléments suivants :

- la brochure des professionnels de santé incluant le calcul détaillé du nombre de flacons requis pour un patient pesant 70 kg, par exemple ;
- une vidéo en ligne donnant des précisions sur les calculs requis et sur l'administration du médicament.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14(8) du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin d'assurer une surveillance adéquate de la sécurité et de l'efficacité d'OBIZUR dans le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie acquise due aux anticorps contre le facteur VIII, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira des mises à jour annuelles sur toute nouvelle information concernant la sécurité et l'efficacité d'OBIZUR.	Tous les ans dans le cadre de la réévaluation annuelle

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

OBIZUR 500 U, poudre et solvant pour solution injectable
susoctocog alfa

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de solution contient environ 500 U de facteur VIII antihémophilique (recombinant), de séquence porcine, susoctocog alfa, après reconstitution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Polysorbate 80

Chlorure de sodium

Chlorure de calcium dihydraté

Saccharose

Trométamol

Chlorhydrate de trométamol

Citrate de sodium

Lire la notice avant utilisation.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Un, cinq, dix flacon(s)

Une, cinq, dix seringue(s) préremplie(s) de solvant

Un, cinq, dix adaptateur(s) de flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Utiliser immédiatement ou dans les 3 heures suivant la reconstitution.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH
1221 Vienne
AUTRICHE

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

OBIZUR 500 U, poudre pour solution injectable
susoctocog alfa
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
À usage unique.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 U

6. AUTRES

Logo Baxalta

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour OBIZUR
Eau pour préparations injectables.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient. OBIZUR est réservé à un usage hospitalier et doit être administré uniquement par un professionnel de santé.

OBIZUR 500 U, poudre et solvant pour solution injectable
susoctocog alfa

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'OBIZUR et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'OBIZUR vous soit administré
3. Comment OBIZUR est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver OBIZUR
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que OBIZUR et dans quel cas est-il utilisé

OBIZUR contient la substance active susoctocog alfa, le facteur VIII antihémophilique de séquence porcine. Le facteur VIII est nécessaire à la formation de caillots et à l'arrêt des hémorragies. Chez les patients atteints d'hémophilie acquise, le facteur VIII ne fonctionne pas correctement, car le patient a développé des anticorps contre son propre facteur VIII qui neutralisent ce facteur de coagulation du sang.

OBIZUR est utilisé dans le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients adultes atteints d'hémophilie acquise (un trouble hémorragique causé par un manque d'activité du facteur VIII à cause du développement d'anticorps). L'effet de ces anticorps est moins neutralisant contre OBIZUR que contre le facteur VIII humain.

OBIZUR restaure l'activité manquante du facteur VIII et permet au sang de former des caillots au site de l'hémorragie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'OBIZUR vous soit administré

Le médicament ne peut être administré qu'à des patients hospitalisés. Il nécessite une supervision clinique de l'état hémorragique du patient.

OBIZUR ne doit jamais vous être administré :

- si vous êtes allergique au susoctocog alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ;
- si vous êtes allergique aux protéines de hamster (OBIZUR peut contenir des traces suite au procédé de fabrication)
- si vous avez une hémophilie congénitale A avec inhibiteurs (CHAWI)

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant que ce médicament vous soit administré.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant que OBIZUR vous soit administré.

Hypersensibilité

Il existe un faible risque de réaction allergique à OBIZUR. Vous devez pouvoir reconnaître les signes précoces des réactions allergiques (voir rubrique 4 pour les signes et symptômes). Si vous remarquez l'un de ces symptômes, l'injection doit être arrêtée. Les symptômes sévères, dont les difficultés respiratoires et les états proches de l'évanouissement, nécessitent un traitement d'urgence à l'hôpital.

Inhibiteurs

Votre médecin peut vérifier si vous possédez des anticorps inhibiteurs contre le facteur VIII de séquence porcine et si ces anticorps augmentent.

Votre médecin contrôlera votre facteur VIII dans le sang afin de confirmer que vous recevez suffisamment de facteur VIII. Votre médecin vérifiera également si l'hémorragie est correctement contrôlée.

Événements cardiovasculaires

Si vous souffrez actuellement ou si vous avez déjà souffert d'une maladie cardiovasculaire, ou si vous vous connaissez un risque de thrombose (formation de caillots dans un système vasculaire normal), parlez-en à votre médecin, car on ne peut exclure le risque de développer des maladies thromboemboliques à des taux élevés et soutenus du facteur VIII dans le sang.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Il n'existe aucune information sur l'utilisation d'OBIZUR chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et OBIZUR

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Aucune interaction n'est connue entre OBIZUR et d'autres médicaments.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

OBIZUR n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

OBIZUR contient du sodium

Ce médicament contient 4,6 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par millilitre après sa reconstitution. Cela équivaut à 0,23 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Plusieurs flacons doivent être pris par dose.

Si vous suivez un régime à teneur en sel surveillée, veuillez en informer votre médecin.

3. Comment OBIZUR est administré

Le traitement par OBIZUR sera administré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'hémophilie (troubles hémorragiques).

Votre médecin calculera votre dose d'OBIZUR (en unités ou U) en fonction de votre état de santé et de votre poids corporel. La fréquence et la durée de l'administration dépendront de la manière dont vous répondez à OBIZUR. Généralement, le traitement de substitution par OBIZUR est un traitement temporaire jusqu'à résolution de l'hémorragie ou éradication des anticorps contre votre propre facteur VIII.

Votre médecin surveillera la présence d'anticorps contre OBIZUR.

La dose initiale recommandée est de 200 U par kg de poids corporel, administrée par injection intraveineuse.

Votre médecin mesurera régulièrement l'activité de votre facteur VIII afin de décider des doses ultérieures et de la fréquence d'administration d'OBIZUR.

L'hémorragie réagira généralement dans les 24 premières heures ; votre médecin ajustera ensuite la dose et la durée d'administration d'OBIZUR jusqu'à l'arrêt des saignements.

Le volume total d'OBIZUR reconstitué doit être administré à une vitesse de 1 à 2 ml par minute.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si des réactions allergiques sévères et soudaines apparaissent, l'injection doit être arrêtée immédiatement. Vous devez contacter immédiatement votre médecin si vous ressentez un des symptômes précoces suivants :

- Gonflement des lèvres et de la langue ;
- Sensation de brûlure et de picotements au site d'injection ;
- Frissons, bouffée congestive ;
- Éruptions urticariennes, démangeaison généralisée ;
- Céphalée, pression artérielle basse ;
- Léthargie, sensation d'être malade, agitation ;
- Battements rapides du cœur, oppression thoracique ;
- Picotements, vomissement ;
- Respiration sifflante.

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- Développement d'anticorps et augmentations des anticorps préexistants contre le médicament, ce qui peut entraîner un manque d'efficacité en cas de saignement persistant.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver OBIZUR

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le carton, sur le flacon et sur la seringue préremplie après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Utilisez la solution reconstituée immédiatement ou au maximum 3 heures après la dissolution complète de la poudre.

Après reconstitution, la solution doit être limpide et incolore.
Ne pas administrer en cas de présence de particules ou de décoloration.

Étant donné que ce médicament est utilisé pendant l'hospitalisation, le personnel hospitalier est responsable du stockage correct de ce médicament avant et pendant son utilisation, ainsi que de son élimination correcte.

Nom et numéro du lot

Il est vivement recommandé, lors de chaque utilisation d'OBIZUR, que le professionnel de santé consigne le nom et le numéro de lot du médicament afin de pouvoir établir un lien entre le traitement et le lot du médicament.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient OBIZUR

- La substance active est susoctocog alfa, (facteur VIII antihémophilique de séquence porcine produit par la technologie de l'ADN recombinant). Chaque flacon de poudre contient 500 U de susoctocog alfa.
- Les autres composants de la poudre sont le polysorbate 80, le chlorure de sodium (voir également la rubrique 2), le chlorure de calcium dihydraté, le saccharose, le trométamol, le chlorhydrate de trométamol, le citrate de sodium.
- Le solvant consiste en 1 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée.

Comment se présente OBIZUR et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient 1, 5 ou 10 unités des éléments suivants :

- flacon en verre d'OBIZUR 500 U de poudre blanche friable, muni d'un bouchon en caoutchouc butyl recouvert de FluroTec® et d'une capsule amovible
- seringue préremplie en verre de 1 ml d'eau pour préparations injectables stérilisée munie d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl recouvert d'une pellicule de FluroTec® sur la surface de contact avec un capuchon en caoutchouc bromobutyl et d'un adaptateur Luer lock
- dispositif de transfert de liquide muni d'une pointe intégrée en plastique

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienne
Autriche

Fabricant

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienne
Autriche

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
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
Тел: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Irlande

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malte

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Takeda Pharma AB
Tél: 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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

INSTRUCTIONS DE PRÉPARATION ET D'ADMINISTRATIONPréparation

Avant de commencer la reconstitution, vous avez besoin des éléments suivants :

- Nombre calculé de flacons de poudre ;
- Nombre identique de seringues de 1 ml de solvant et d'adaptateurs stériles pour flacon ;
- Tampons imbibés d'alcool ;
- Grande seringue stérile pour contenir le volume final du produit reconstitué.

Les instructions ci-dessous servent de guide général pour la préparation et la reconstitution d'OBIZUR. Répéter les instructions de reconstitution pour chaque flacon de poudre à reconstituer.

Reconstitution

Des conditions aseptiques doivent être respectées pendant toute la procédure de reconstitution.

1. Amener le flacon de poudre d'OBIZUR et la seringue de solvant diluant préremplie à température ambiante.
2. Retirer le capuchon en plastique du flacon de poudre d'OBIZUR (**figure A**).
3. Frotter le bouchon en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool (non fourni) et laisser sécher avant d'utiliser.

4. Enlever le couvercle de l'emballage de l'adaptateur de flacon (**figure B**). Ne pas toucher le Luer lock (la pointe) au centre de l'adaptateur de flacon. Ne pas sortir l'adaptateur de flacon de l'emballage.
5. Placer l'emballage de l'adaptateur de flacon sur une surface propre, le Luer lock dirigé vers le haut.
6. Casser le capuchon de protection de la seringue de solvant préremplie (**figure C**).
7. Tout en tenant fermement l'emballage de l'adaptateur de flacon, connecter la seringue de solvant préremplie à l'adaptateur de flacon en poussant la pointe de la seringue vers le bas sur le Luer lock au centre de l'adaptateur de flacon et en la tournant dans le sens horaire jusqu'à ce que la seringue soit correctement fixée. Ne pas serrer de manière excessive (**figure D**).
8. Enlever l'emballage en plastique (**figure E**).
9. Placer le flacon de poudre d'OBIZUR sur une surface plane, dure et propre. Placer l'adaptateur de flacon sur le flacon de poudre d'OBIZUR et enfoncer fermement la pointe du filtre de l'adaptateur de flacon dans le centre du cercle en caoutchouc du flacon de poudre d'OBIZUR jusqu'à ce que le capuchon en plastique transparent s'enfonce dans le flacon (**figure F**).
10. Pousser le piston vers le bas pour injecter lentement tout le diluant de la seringue dans le flacon de poudre d'OBIZUR.
11. Agiter doucement (en un mouvement circulaire) le flacon de poudre d'OBIZUR sans enlever la seringue jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute/reconstituée (**figure G**). La solution reconstituée doit être inspectée visuellement avant l'administration afin de détecter la présence de particules. Ne pas utiliser en cas de décoloration ou de présence de particules.
12. D'une main, tenir le flacon de poudre et l'adaptateur de flacon, de l'autre tenir fermement le corps de la seringue de solvant préremplie et, en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, dévisser la seringue de l'adaptateur de flacon (**figure H**).
13. Utiliser immédiatement OBIZUR et dans les 3 heures suivant la reconstitution lorsque le produit est laissé à température ambiante.

Figure A

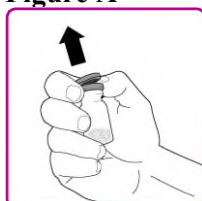


Figure B



Figure C

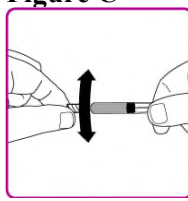


Figure D



Figure E

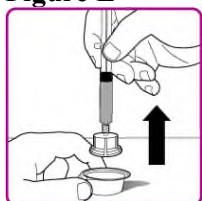


Figure F

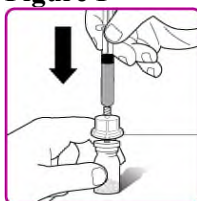
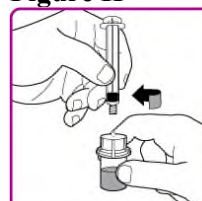


Figure G



Figure H



Administration

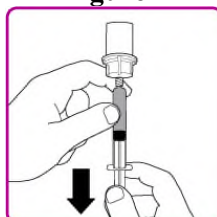
Pour injection par voie intraveineuse uniquement

- Inspecter visuellement la solution OBIZUR reconstituée afin de vérifier l'absence de particules et de décoloration avant administration. La solution doit être limpide et incolore. Ne pas administrer en cas de présence de particules ou de décoloration.
- Ne pas administrer OBIZUR dans la même tubulure ou la même poche qu'un autre médicament injectable.

En respectant des conditions aseptiques, administrer le produit de la manière suivante :

1. Lorsque tous les flacons ont été reconstitués, connecter une grande seringue à l'adaptateur de flacon en poussant légèrement la pointe de la seringue vers le bas sur le Luer lock au centre de l'adaptateur de flacon et en la tournant dans le sens horaire jusqu'à ce que la seringue soit correctement fixée.
2. Retourner le flacon ; pousser l'air contenu dans la seringue dans le flacon et aspirer OBIZUR reconstitué dans la seringue (**figure I**).
3. Retirer la grande seringue de l'adaptateur de flacon en la tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre et répéter cette opération pour tous les flacons reconstitués d'OBIZUR jusqu'à ce que le volume total à administrer soit atteint.
4. Administrer OBIZUR reconstitué par voie intraveineuse à une vitesse de 1 à 2 ml par minute.

Figure I



La dose initiale requise d'OBIZUR pour un patient est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Dose initiale (U/kg)} \div \text{Dosage du médicament (U/flacon)} \times \text{Poids corporel (kg)} = \text{Nombre de flacons}$$

Par exemple, pour un patient de 70 kg, le nombre de flacons nécessaire pour une dose initiale sera calculé comme suit :

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

Posologie

La dose initiale recommandée est de 200 U par kg de poids corporel, administrée par injection.

Type d'hémorragie	Activité minimale du facteur VIII cible (unités par dl ou % de l'activité normale)	Dose initiale (unités par kg)	Dose ultérieure	Fréquence et durée de la posologie ultérieure
Hémorragie légère à modérée du muscle superficiel/ pas d'atteinte neurovasculaire et saignement des articulations	> 50 %	200	Titrer les doses ultérieures en fonction de la réponse clinique et pour conserver une activité minimale du facteur VIII cible	Dose toutes les 4 à 12 heures, la fréquence peut être ajustée en fonction de la réponse clinique et de l'activité mesurée du facteur VIII
Hémorragie intramusculaire, rétropéritonéale, gastro-intestinale, intracrânienne majeure modérée à sévère	> 80 %			