

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OBIZUR 500 U polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene nominalmente 500 unidades de factor VIII antihemofílico (ADNr) con el dominio B suprimido, secuencia porcina, susoctocog alfa.

OBIZUR contiene aproximadamente 500 U/ml de susoctocog alfa tras la reconstitución.

La potencia (U) se determina utilizando el ensayo de coagulación de una etapa (OSCA). La actividad específica de OBIZUR es de aproximadamente 10 000 U/mg de proteína.

OBIZUR (factor VIII antihemofílico [ADNr], secuencia porcina) es una proteína purificada que contiene 1448 aminoácidos con una masa molecular aproximada de 175 kDa.

Se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células renales de cría de hámster (BHK). Las células BHK se cultivan en un medio que contiene suero bovino fetal. En el proceso de fabricación no se emplea suero humano ni productos a base de proteínas humanas y no contiene ninguna otra sustancia de origen animal.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial contiene 4,6 mg (198 mM) de sodio por ml de solución reconstituida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es de color blanco.

El disolvente es transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia adquirida causada por los anticuerpos contra el factor VIII.

OBIZUR está indicado en los adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia debe supervisar el tratamiento con OBIZUR (ver sección 4.4).

Monitorización del tratamiento

El medicamento solo se puede administrar a los pacientes hospitalizados. Requiere supervisión clínica del estado hemorrágico del paciente.

Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja determinar adecuadamente los niveles de factor VIII como ayuda para decidir la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las perfusiones (ver sección 4.4). Los diferentes pacientes pueden presentar distintas respuestas al factor VIII, con diferentes semividas y recuperaciones. Es posible que sea necesario ajustar la dosis basada en el peso corporal para los pacientes cuyo peso sea inferior o superior al normal.

Concretamente, en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización del tratamiento sustitutivo mediante un análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII).

Cuando se utilice un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de la tromboplastina in vitro (TTPa) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad plasmática del factor VIII pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia empleado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados de los ensayos obtenidos mediante el ensayo de coagulación de una etapa basado en el TTPa y el ensayo cromogénico de acuerdo con Ph. Eur. Esto es particularmente importante cuando se cambia el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento con OBIZUR dependen de la localización, la extensión y la gravedad del episodio hemorrágico, la actividad del factor VIII a alcanzar y el estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades (U), que se obtienen a partir de un patrón interno calibrado con el patrón vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos de factor VIII.

Una Unidad (U) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

La dosis inicial recomendada es de 200 U por kilogramo de peso corporal administradas mediante inyección intravenosa (ver sección 6.6).

La dosis inicial de OBIZUR necesaria para un paciente se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis inicial (U/kg)} \div \text{concentración del medicamento (U/vial)} \times \text{peso corporal (kg)} = \text{número de viales}$$

por ejemplo, el número de viales para la dosis inicial en un paciente de 70 kg se calculará de la forma siguiente:

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/vial} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ viales}$$

Se debe vigilar la actividad de factor VIII y el estado clínico 30 minutos después de la primera inyección y 3 horas después de la administración de OBIZUR.

Se debe vigilar la actividad de factor VIII inmediatamente antes y 30 minutos después de las administraciones siguientes y consultar la tabla que figura a continuación para ver las concentraciones mínimas de factor VIII a alcanzar recomendadas.

Se recomienda utilizar el ensayo de coagulación de una etapa para el factor VIII, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia de OBIZUR y la tasa de recuperación media (ver las secciones 4.4 y 5.2).

La dosis y la frecuencia de la administración se deben basar en los resultados de la actividad de factor VIII (que se debe mantener dentro de los límites recomendados) y en la respuesta clínica obtenida.

Si la prueba de determinación de anticuerpos anti-rpFVIII es negativa antes de iniciar el tratamiento (niveles basales), se puede usar una dosis inferior a las 200 U/kg recomendadas como dosis inicial de tratamiento. La respuesta clínica debe monitorizarse estrechamente, ya que las dosis inferiores a 200 U/kg se han asociado con una falta de eficacia (ver sección 4.4).

Los datos sobre eficacia y seguridad en pacientes con hemofilia adquirida son limitados (ver sección 5.1).

Fase inicial

Tipo de sangrado	Actividad mínima de factor VIII a alcanzar (unidades por dl o % de lo normal)	Dosis inicial (unidades por kg)	Dosis siguientes	Frecuencia y duración de las dosis siguientes
Sangrado leve a moderado de la musculatura superficial/sin afectación neurovascular y sangrado articular	> 50 %	200	Ajuste las dosis siguientes en función de la respuesta clínica y para mantener la actividad mínima a alcanzar de factor VIII	Administre las dosis a intervalos de entre 4 y 12 horas; la frecuencia se puede ajustar en función de la respuesta clínica y la actividad de factor VIII cuantificada
Sangrado abundante de moderado a grave intramuscular, retroperitoneal, gastrointestinal, intracraneal	> 80 %			

Fase de cese del sangrado

Cuando el sangrado comience a remitir (normalmente en las 24 primeras horas), continúe administrando OBIZUR en la dosis necesaria para mantener la actividad mínima de factor VIII en un 30-40 % hasta que el sangrado cese por completo. La actividad máxima de factor VIII en sangre no debe superar el 200 %.

La duración del tratamiento depende del juicio clínico.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OBIZUR en niños y adolescentes menores de 18 años con hemofilia adquirida. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía intravenosa.

El volumen total de OBIZUR reconstituido se debe administrar a una velocidad de entre 1 y 2 ml por minuto.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, a la proteína de hámster o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hemofilia A congénita con inhibidor (CHAWI) (ver sección 5.1)

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Dosificación

Una dosis inicial por debajo de las 200 U/kg recomendadas se ha asociado a una falta de eficacia (ver sección 4.2).

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con OBIZUR. El medicamento contiene cantidades mínimas de proteínas de hámster.

Se debe informar a los pacientes de que, en caso de que aparezcan síntomas de hipersensibilidad, deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y consultar con su médico. Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, tales como habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para dicho acontecimiento.

Inhibidores

Se recomienda comprobar si existen anticuerpos anti-rpFVIII antes de comenzar el tratamiento con OBIZUR. El tratamiento puede iniciarse según el criterio del médico antes de recibir el resultado de esta prueba. Las posteriores decisiones de tratamiento pueden respaldarse mediante la monitorización de los niveles de factor VIII. Se detectaron anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (cuantificados mediante la modificación Nijmegen del ensayo Bethesda) tanto antes como después de la exposición a OBIZUR. La falta de eficacia podría deberse a los anticuerpos inhibidores contra OBIZUR. En el momento basal se registraron concentraciones de inhibidores de hasta 29 unidades Bethesda, sin bien los pacientes respondieron favorablemente a OBIZUR. Se recomienda basar el tratamiento en el juicio clínico y no en la detección de anticuerpos inhibidores mediante el ensayo Bethesda.

También se han descrito reacciones anamnésicas con aumento de inhibidores del factor VIII humano y/o del factor VIII porcino en pacientes tratados con OBIZUR. Estos aumentos anamnésicos pueden producir una falta de eficacia. Si se sospecha de la presencia de anticuerpos inhibidores contra OBIZUR y hay una falta de eficacia, considere otras opciones de tratamiento.

Hay una falta de información clínica sobre el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra OBIZUR tras una administración repetida. Por tanto, OBIZUR solo se debe administrar cuando se considere clínicamente necesario. La purpura cutánea extensa no requiere tratamiento necesariamente.

OBIZUR se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células renales de cría de hámster. No se detectaron anticuerpos contra la proteína de las células renales de cría de hámster en los pacientes después de la exposición a OBIZUR.

Complicaciones cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existente, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Acontecimientos tromboembólicos

Una actividad elevada y mantenida de factor VIII en la sangre puede predisponer a la aparición de acontecimientos tromboembólicos. Las personas con enfermedad cardiovascular preexistente y las de edad avanzada son especialmente vulnerables.

Monitorización del tratamiento

La actividad de factor VIII determinada mediante el ensayo cromogénico es, por lo general, inferior a la actividad de factor VIII determinada por el ensayo de coagulación de una etapa. Para cuantificar la actividad de factor VIII en un paciente se debe utilizar siempre el mismo método analítico. Se recomienda utilizar el ensayo de una etapa, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia y la tasa de recuperación media de OBIZUR (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Contenido de sodio

OBIZUR contiene 4,6 mg de sodio en 1 ml de solución reconstituida en cada vial, lo que equivale al 0,23 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS. Deben tomarse varios viales para cada dosis.

Por ejemplo, para un paciente de 70 kg utilizando la dosis recomendada de 200 U/kg se necesitarían 28 viales, lo que supondría una ingesta de sodio de 128,8 mg por tratamiento. Esto equivale al 6,44 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de OBIZUR con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios sobre la toxicidad para la reproducción en animales con OBIZUR. No se dispone de experiencia relativa al uso de OBIZUR durante el embarazo y la lactancia. Por tanto, solo se debe utilizar OBIZUR durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de OBIZUR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

Se pueden producir casos de hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzada en el lugar de inyección, escalofrío, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia), que pueden progresar hasta una anafilaxia grave (incluido el shock) (ver sección 4.4).

Los pacientes con hemofilia adquirida pueden desarrollar anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino. Los anticuerpos inhibidores, incluidas las respuestas anamnésicas, pueden ocasionar una falta de eficacia.

Tabla de reacciones adversas:

La tabla que figura a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés, y nivel del término preferente). En el estudio clínico de OBIZUR para la hemofilia adquirida, se evaluó la seguridad en 29 pacientes adultos. Diecinueve sujetos no presentaron un título detectable de inhibidor del factor VIII anti-porcino en el momento basal (<0,6 UB/ml). De los 19 sujetos, doce no presentaron un título detectable de factor VIII anti-porcino tras el tratamiento, cinco experimentaron un aumento del título ($\geq 0,6$ UB/ml), a dos sujetos no se les analizó sus muestras tras el tratamiento y siete sujetos desarrollaron reacciones anamnésicas con un aumento ≥ 10 UB de inhibidores del factor VIII humano y/o de la secuencia porcina del factor VIII recombinante.

Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Exploraciones complementarias	Resultado positivo en el ensayo de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (ver sección 4.4)	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anamnésica	Muy frecuentes

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

No se han caracterizado los efectos de dosis de OBIZUR superiores a las recomendadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factores de la coagulación sanguínea, código ATC: B02BD14

Mecanismo de acción

OBIZUR es un factor VIII de secuencia porcina, recombinante, con dominio B suprimido (susoctocog alfa). Es una glucoproteína.

Inmediatamente después de su liberación en el torrente sanguíneo del paciente, el factor VIII se une al factor de Von Willebrand (FVW). El complejo formado por el factor VIII y el factor de Von Willebrand se compone de dos moléculas (el factor VIII y el factor de Von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X en factor X activado, que finalmente convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo.

La hemofilia adquirida es un trastorno hemorrágico raro en el que los pacientes con el gen del factor VIII normal desarrollan autoanticuerpos inhibidores contra el factor VIII. Estos autoanticuerpos neutralizan el factor VIII humano circulante, provocando una carencia de factor VIII disponible. Los

anticuerpos (inhibidores) circulantes dirigidos contra el factor VIII humano presentan una reactividad cruzada nula o mínima contra OBIZUR.

OBIZUR sustituye temporalmente el factor VIII endógeno inhibido necesario para una hemostasia eficaz.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de OBIZUR para el tratamiento de episodios hemorrágicos graves en pacientes con hemofilia adquirida con anticuerpos inhibidores autoinmunes contra el factor VIII humano se estudió en un estudio prospectivo, no aleatorizado y sin enmascaramiento en el que participaron 28 pacientes (18 de raza blanca, 6 de raza negra y 4 asiáticos). En el estudio clínico se incluyó a pacientes que presentaban un sangrado potencialmente mortal y/o con riesgo de pérdida de un miembro, que requería hospitalización.

Todos los episodios hemorrágicos iniciales respondieron favorablemente al tratamiento a las 24 horas de la administración inicial según la evaluación realizada por el investigador principal. Por respuesta favorable se entiende la interrupción o disminución del sangrado, acompañada de una mejoría clínica o con una actividad de factor VIII superior al objetivo predefinido.

Se observó una respuesta favorable en el 95 % (19/20) de los pacientes evaluados a las 8 horas y en el 100 % (18/18) a las 16 horas. Además de la respuesta al tratamiento, el investigador determinó el éxito global del tratamiento en función de su capacidad para suspender o reducir la dosis y/o la frecuencia de administración de OBIZUR. En un total de 24/28 (86 %) sujetos el episodio hemorrágico inicial se controló con éxito (se resolvió). De acuerdo con lo publicado, el tratamiento funcionó satisfactoriamente en el 94 % (16/17) de los pacientes que recibieron OBIZUR como tratamiento de primera línea, definido como la ausencia de uso de antihemorrágicos inmediatamente antes del primer tratamiento con OBIZUR. Once pacientes habían recibido antihemorrágicos (por ejemplo, rFVIIa, concentrado de complejo protrombínico activado, ácido tranexámico) antes del primer tratamiento con OBIZUR. En ocho de estos 11 pacientes (73 %) el tratamiento funcionó satisfactoriamente.

La mediana de dosis por inyección para tratar satisfactoriamente el sangrado primario fue de 133 U/kg y la mediana de dosis total fue de 1523 U/kg durante una mediana de 6 días. La mediana de perfusiones diarias por paciente fue de 1,76 (rango: de 0,2 a 5,6). En las primeras 24 horas, en el estudio clínico se empleó la mediana de dosis total de 493 U/kg, con una mediana de 3 perfusiones. En los casos en los que se necesitó tratamiento durante más de 24 horas, se utilizó una mediana de dosis total de 1050 U/kg con una mediana de 10,5 perfusiones (mediana de dosis de 100 U/kg) para controlar un episodio hemorrágico.

En el estudio clínico de OBIZUR para la hemofilia adquirida, se evaluó la seguridad en 29 pacientes adultos. Diecinueve sujetos no presentaron un título detectable de inhibidor del factor VIII anti-porcino en el momento basal (<0,6 UB/ml). De los 19 sujetos, doce no presentaron un título detectable de factor VIII anti-porcino tras el tratamiento, cinco experimentaron un aumento del título ($\geq 0,6$ UB/ml), a dos sujetos no se les analizó sus muestras tras el tratamiento y siete sujetos desarrollaron reacciones anamnésicas con un aumento ≥ 10 UB de inhibidores del factor VIII humano y/o de la secuencia porcina del factor VIII recombinante.

En el estudio clínico de OBIZUR en pacientes con hemofilia A congénita con inhibidores del FVIII (CHAWI) sometidos a cirugía, de 8 pacientes adultos evaluables para el análisis de seguridad, un total de 5 sujetos experimentaron reacciones anamnésicas.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con OBIZUR en todos los grupos de la población pediátrica en el

tratamiento de la hemofilia adquirida (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En la tabla 1 se presentan los datos farmacocinéticos de 5 pacientes con hemofilia adquirida en situación no hemorrágica.

Tabla 1: Datos farmacocinéticos individuales de la actividad de factor VIII tras la administración de la dosis final de OBIZUR a 5 pacientes con hemofilia adquirida. Los pacientes no presentaban sangrado en ese momento. La actividad de factor VIII se determinó mediante el ensayo de coagulación de una etapa.

Pacientes	Dosis (U)	Dosis (U/kg)	Actividad de FVIII humano en el momento basal (%)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	A_{max} (%)	AUC_{0-t} (%·t)	$AUC_{0-\infty}$ (%·t)
1	5000	76,7	89	17	0,42	213	3124	4988
2	2934	30,0	18	4,6	0,42	100	694	712
3	7540	144,2	3	5,3	0,45	74	473	492
4	9720	206,8	0	1,8	0,50	53	122	135
5	10000	133,3	ND	4,2	0,75	178	1583	1686

A_{max} = actividad porcentual máxima observada; AUC_{0-t} = área bajo la curva de concentración - tiempo desde el momento 0 hasta la última concentración medible; $AUC_{0-\infty}$ = área bajo la curva de concentración - tiempo desde el momento 0 extrapolado al infinito; $t_{1/2}$ = semivida terminal; T_{max} = tiempo hasta alcanzar la actividad porcentual máxima observada, ND = no disponible.

La tasa de recuperación media tras la dosis inicial de 200 U/kg fue de $1,06 \pm 0,75$ U/ml por U/kg (rango: 0,10-2,61) determinada mediante el ensayo de coagulación de una etapa.

Aunque la actividad de factor VIII determinada mediante el ensayo cromogénico es, por lo general, inferior a la actividad de factor VIII determinada por el ensayo de coagulación de una etapa, las actividades de factor VIII tras la perfusión en los pacientes con hemofilia adquirida que participaron en el estudio clínico OBI-1-301 tendieron a ser más altas cuando se determinaron con el ensayo cromogénico que cuando se determinaron con el ensayo de coagulación de una etapa (ver sección 4.4).

Se cuantificaron los anticuerpos inhibidores contra OBIZUR mediante la modificación Nijmegen del ensayo Bethesda. Tres de los pacientes incluidos en el análisis farmacocinético tenían un título detectable de inhibidores del factor VIII anti-porcino en el momento basal ($\geq 0,6$ Unidades Bethesda [UB]/ml). Tres de los cinco pacientes no tenían títulos detectables del factor VIII anti-porcino tras el tratamiento ($< 0,6$ UB/ml según el último resultado notificado); dos pacientes tenían un valor detectable factor VIII anti-porcino ($\geq 0,6$ UB/ml).

La semivida media de OBIZUR en nueve pacientes evaluables con sangrado fue de (aproximadamente) 10 horas (rango de 2,6 a 28,6 horas).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad o toxicidad a dosis repetidas. No obstante, en estudios de toxicidad a dosis repetidas, la incidencia y la gravedad de la glomerulopatía observada en monos que recibieron OBIZUR en dosis de 75, 225 y 750 U/kg/día por vía intravenosa tuvieron tendencia a aumentar a lo largo del tiempo.

No se han realizado estudios sobre reproducción en animales con OBIZUR.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Polisorbato 80

Cloruro de sodio

Cloruro de calcio dihidratado

Sacarosa

Trometamol

Hidrocloruro de trometamol

Citrato sódico

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

La solución reconstituida se debe utilizar de inmediato y nunca más de 3 horas después de la reconstitución.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un envase de OBIZUR contiene 1, 5 o 10 unidades de lo siguiente:

- viales (vidrio de tipo I) de polvo con tapón (caucho butílico recubierto con FluroTec®) y cápsula de cierre de tipo «flip-off»;
- jeringas (vidrio de tipo I) precargadas con tapón (caucho bromobutílico recubierto con una lámina de FluroTec® en el lado de contacto), protector de caucho bromobutílico y adaptador Luer lock;
- dispositivo de transferencia de líquido con punzón de plástico integrado.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución obtenida tras la reconstitución es transparente, incolora, sin partículas y con un pH de entre 6,8 y 7,2. La osmolalidad de la solución tampón de la formulación oscila entre 59 y 65 10% mOsm/kg H₂O.

Antes de administrar el medicamento reconstituido, se debe examinar visualmente para comprobar que no contenga partículas ni haya cambiado de color. No se deben administrar las soluciones que contengan partículas o hayan cambiado de color.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preparación

Antes de comenzar la reconstitución, necesitará lo siguiente:

- Número calculado de viales de polvo;
- Misma cantidad de jeringas de 1 ml de disolvente y adaptadores para vial estériles;
- Algodones impregnados de alcohol;
- Una jeringa estéril grande para introducir el volumen final del medicamento reconstituido.

Los siguientes procedimientos son directrices generales para la preparación y reconstitución de OBIZUR. Repita las siguientes instrucciones de reconstitución con cada vial de polvo que vaya a reconstituir.

Reconstitución

Utilice una técnica aséptica durante el procedimiento de reconstitución.

1. Deje que el vial de polvo de OBIZUR y la jeringa precargada de disolvente alcancen la temperatura ambiente.
2. Retire el protector de plástico del vial de polvo de OBIZUR (**figura A**).
3. Frote el tapón de caucho con un algodón impregnado en alcohol (no incluido) y espere a que se seque antes de usarlo.
4. Retire la tapa del envase que contiene el adaptador para vial (**figura B**). No toque el Luer lock situado en el centro del adaptador para vial. No extraiga el adaptador para vial del envase.
5. Coloque el envase con el adaptador para vial en una superficie limpia con el Luer lock mirando hacia arriba.
6. Rompa el precinto inviolable de la jeringa precargada de disolvente (**figura C**).
7. Sujete con firmeza el envase con el adaptador para vial y conecte la jeringa precargada de disolvente al adaptador para vial presionando el cono de la jeringa contra el Luer lock situado en el centro del adaptador y girándolo en el sentido de las agujas del reloj hasta que la jeringa esté bien sujeta. No apriete en exceso (**figura D**).
8. Retire el envase de plástico (**figura E**).
9. Coloque el vial de polvo de OBIZUR en una superficie limpia, plana y dura. Coloque el adaptador para vial sobre el vial de polvo de OBIZUR y empuje con firmeza el punzón con filtro del adaptador para vial a través del círculo de caucho del vial de polvo de OBIZUR hasta que el protector de plástico transparente encaje en el vial (**figura F**).
10. Empuje el émbolo lentamente hasta inyectar todo el diluyente de la jeringa en el vial de polvo de OBIZUR.
11. Mueva suavemente (con un movimiento circular) el vial de polvo de OBIZUR sin retirar la jeringa hasta que todo el polvo se haya disuelto/reconstituido (**figura G**). Antes de administrar la solución reconstituida, se debe examinar visualmente para comprobar que no contenga partículas. No la utilice si observa partículas o cambio de color.
12. Sujete el vial y el adaptador para vial con una mano, agarre con firmeza el cilindro de la jeringa precargada de disolvente con la otra y desenrosque la jeringa del adaptador para vial girándola en sentido contrario al de las agujas del reloj (**figura H**).

13. Use OBIZUR inmediatamente y en las 3 horas siguientes a la reconstitución cuando se guarda a temperatura ambiente.

Figura A

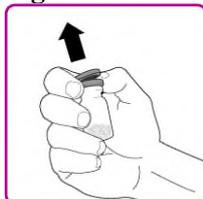


Figura B

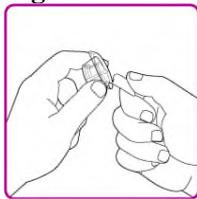


Figura C

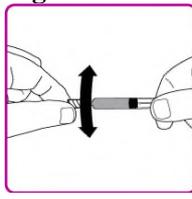


Figura D

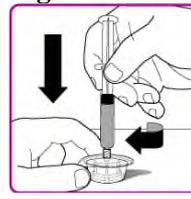


Figura E

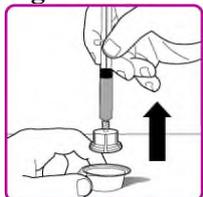


Figura F

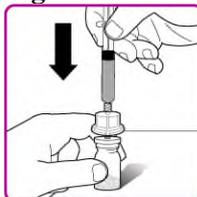
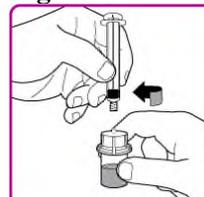


Figura G



Figura H



Administración

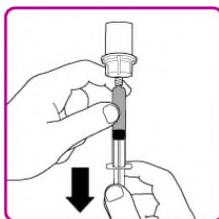
Solo para inyección intravenosa.

- Antes de administrar la solución de OBIZUR reconstituida, examínela visualmente para comprobar que no contenga partículas ni haya cambiado de color. La solución debe ser transparente e incolora a la vista. No la administre si observa partículas o cambio de color.
- No administre OBIZUR en el mismo tubo o envase que otros medicamentos inyectables.

Utilizando una técnica aséptica, administre la solución siguiendo el siguiente procedimiento:

1. Una vez reconstituidos todos los viales, conecte una jeringa grande al adaptador para vial empujando suavemente el cono de la jeringa contra el Luer lock situado en el centro del adaptador y girándola en el sentido de las agujas del reloj hasta que la jeringa esté bien sujeta.
2. Invierta el vial; expulse el aire de la jeringa en el vial y extraiga la solución de OBIZUR reconstituida a la jeringa (**figura I**).
3. Desenrosque la jeringa grande del adaptador para vial girándola en sentido contrario al de las agujas del reloj y repita el proceso con todos los viales reconstituidos de OBIZUR hasta alcanzar el volumen total que vaya a administrar.
4. Administre la solución de OBIZUR reconstituida por vía intravenosa a una velocidad de entre 1 y 2 ml por minuto.

Figura I



7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11 noviembre 2015

Fecha de la última renovación: 16 noviembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford
MA 01757
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de OBIZUR en cada Estado miembro, el TAC debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y el formato del programa formativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

La finalidad del programa informativo es minimizar el riesgo de errores en la dispensación de la dosis.

El TAC se deberá asegurar de que, en cada Estado miembro en el que se comercialice OBIZUR, todos los profesionales sanitarios que previsiblemente vayan a prescribir y dispensar OBIZUR tengan acceso/reciban el siguiente paquete formativo:

- material informativo para el médico.

El material informativo para el médico debe contener:

- la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto;
- el material formativo para profesionales sanitarios.

El material formativo para profesionales sanitarios deberá contener los siguientes elementos clave:

- un folleto para el profesional sanitario, que incluya un cálculo detallado del número de viales para un paciente que pese, por ejemplo, 70 kg;
- un vídeo on-line para explicar con mayor detalle el cálculo necesario y la administración del medicamento.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de garantizar un seguimiento adecuado de la seguridad y la eficacia de OBIZUR en el tratamiento de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia adquirida causada por los anticuerpos contra el factor VIII, el TAC proporcionará actualizaciones anuales sobre cualquier información nueva relativa a la seguridad y la eficacia de OBIZUR.	Anualmente, dentro de la reevaluación anual

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

OBIZUR 500 U polvo y disolvente para solución inyectable
susoctocog alfa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml de solución contiene aproximadamente 500 U de factor VIII antihemofílico (recombinante), secuencia porcina, susoctocog alfa tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

Polisorbato 80

Cloruro de sodio

Cloruro de calcio dihidratado

Sacarosa

Trometamol

Hidrocloruro de trometamol

Citrato sódico

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Uno, cinco, diez viales

Una, cinco, diez jeringas precargadas de disolvente

Uno, cinco, diez adaptadores para vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Utilizar inmediatamente o en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
1221 Viena
AUSTRIA

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17 IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

OBIZUR 500 U polvo para solución inyectable
susoctocog alfa
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

500 U

6. OTROS

Logotipo de Baxalta

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA PARA EL DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para OBIZUR
Agua para preparaciones inyectables.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente. OBIZUR solo está destinado a su uso en hospitales y debe ser administrado únicamente por un profesional sanitario.

OBIZUR 500 U polvo y disolvente para solución inyectable
susoctocog alfa

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es OBIZUR y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre OBIZUR
3. Cómo se le administra OBIZUR
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar OBIZUR
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es OBIZUR y para qué se utiliza

OBIZUR contiene el principio activo susoctocog alfa, factor VIII antihemofílico, secuencia porcina. El factor VIII es necesario para que la sangre forme coágulos y para detener los sangrados.

En los pacientes con hemofilia adquirida, el factor VIII no funciona correctamente porque el paciente ha desarrollado anticuerpos contra su propio factor VIII que neutralizan este factor de la coagulación sanguínea.

OBIZUR se utiliza para el tratamiento de los episodios hemorrágicos en los adultos con hemofilia adquirida (un trastorno hemorrágico causado por la falta de actividad de factor VIII debido al desarrollo de anticuerpos). El efecto neutralizador de estos anticuerpos frente a OBIZUR es menor que frente al factor VIII humano.

OBIZUR restablece la actividad de factor VIII ausente y ayuda a que la sangre forme coágulos en el lugar del sangrado.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre OBIZUR

El medicamento solo se puede administrar a los pacientes hospitalizados, ya que es necesario supervisar clínicamente el estado hemorrágico del paciente.

No se le debe administrar OBIZUR:

- si es alérgico al susoctocog alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si es alérgico a las proteínas de hámster (OBIZUR puede contener cantidades mínimas derivadas del proceso de fabricación).
- si tiene hemofilia A congénita con inhibidores (CHAWI).

En caso de duda, consulte a su médico antes de que se le administre este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que se le administre OBIZUR.

Hipersensibilidad

Existe una posibilidad muy pequeña de que sufra una reacción alérgica a OBIZUR. Debe conocer los signos iniciales de las reacciones alérgicas (ver sección 4 para consultar los signos y síntomas). Si aparece alguno de estos síntomas, se debe detener la inyección. Los síntomas graves, como la dificultad para respirar y el (pre)desmayo, necesitan tratamiento urgente en el hospital.

Inhibidores

Su médico puede comprobar si tiene anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino y el aumento de estos anticuerpos.

Su médico comprobará el factor VIII en la sangre para confirmar que se le está administrando suficiente factor VIII. Su médico también comprobará si se ha controlado satisfactoriamente el sangrado.

Complicaciones cardiovasculares

Informe a su médico si tiene actualmente o ha tenido una enfermedad cardiovascular en el pasado o si tiene riesgo conocido de trombosis (enfermedades producidas por coágulos de sangre en los vasos sanguíneos normales), ya que no se puede descartar la posibilidad de sufrir enfermedades tromboembólicas con la administración de concentraciones altas y mantenidas de factor VIII en sangre.

Niños y adolescentes

No hay información sobre el uso de OBIZUR en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y OBIZUR

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. No se conocen interacciones entre OBIZUR y otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

OBIZUR no influye en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

OBIZUR contiene sodio

Este medicamento contiene 4,6 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por mililitro una vez preparado. Esto equivale al 0,23 % de la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto. Deben tomarse varios viales para cada dosis.

Consulte a su médico si sigue una dieta pobre en sodio.

3. Cómo se le administra OBIZUR

El tratamiento con OBIZUR lo llevará a cabo un médico con experiencia en la atención de pacientes con hemofilia (trastornos hemorrágicos).

Su médico calculará la dosis de OBIZUR (en unidades o U) dependiendo de su estado y peso corporal. La frecuencia y la duración de la administración dependerán del grado de eficacia que tenga OBIZUR en su caso. Normalmente, el tratamiento sustitutivo con OBIZUR es temporal hasta que se resuelve el sangrado o se erradican los anticuerpos contra su propio factor VIII.

Su médico monitorizará si tiene anticuerpos contra OBIZUR.

La dosis de inicio recomendada es de 200 U por kilogramo de peso corporal administradas mediante inyección intravenosa.

Su médico analizará su actividad de factor VIII de forma regular para decidir la siguiente dosis y la frecuencia de OBIZUR.

Lo habitual es que el sangrado responda en las primeras 24 horas; su médico ajustará la dosis y la duración de OBIZUR hasta que deje de sangrar.

El volumen total de OBIZUR reconstituido se debe administrar a una velocidad de entre 1 y 2 ml por minuto.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si se producen reacciones alérgicas graves y repentinas, se debe suspender la inyección inmediatamente. Contacte con su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas iniciales:

- Hinchazón de labios y lengua;
- escozor y punzada en el lugar de inyección;
- Escalofrío, enrojecimiento;
- Habón urticarial, picor generalizado;
- Dolor de cabeza, presión arterial baja;
- Adormecimiento (letargo), sensación de enfermedad, inquietud;
- Latido rápido del corazón, opresión en el pecho;
- Cosquilleo, vómitos;
- Sonido silbante que se produce al respirar (sibilancia).

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10)

- Producción de anticuerpos y el aumento de anticuerpos previamente existentes contra el medicamento, lo que puede ocasionar una falta de eficacia con una hemorragia persistente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de OBIZUR

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el vial y la jeringa precargada después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Utilice la solución reconstituida inmediatamente y nunca más de 3 horas después de que el polvo se haya disuelto por completo.

Tras la reconstitución, la solución debe ser transparente e incolora.
No la administre si detecta partículas o cambio de color.

Dado que este medicamento se utiliza durante la hospitalización, el personal del hospital es responsable de la correcta conservación de este medicamento antes y durante su uso, así como de su correcto desecho.

Nombre y número de lote

Recomendamos encarecidamente que el profesional médico registre el nombre y el número de lote del medicamento cada vez que se use OBIZUR, con el fin de mantener un vínculo entre su tratamiento y el lote del medicamento.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de OBIZUR

- El principio activo es susoctocog alfa (factor VIII antihemofílico, secuencia porcina, producido mediante tecnología de ADN recombinante). Cada vial de polvo contiene 500 de U susoctocog alfa.
- Los demás componentes del polvo son polisorbato 80, cloruro de sodio (ver también la sección 2), cloruro de calcio dihidratado, sacarosa, trometamol, hidrocloreto de trometamol, citrato sódico dihidratado.
- El disolvente es 1 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Un envase contiene 1, 5 o 10 unidades de lo siguiente:

- vial de vidrio con 500 U de OBIZUR en forma de polvo friable blanco provisto de tapón de caucho butílico recubierto con FluroTec® y cápsula de cierre de tipo «flip-off»;
- jeringa de vidrio precargada con 1 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables provista de protector de caucho bromobutílico recubierto con una lámina de FluroTec® en el lado de contacto y adaptador Luer lock;
- dispositivo de transferencia de líquido con punzón de plástico integrado.

Titular de la autorización de comercialización

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

Responsable de la fabricación

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de su enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓNPreparación

Antes de comenzar la reconstitución, necesitará lo siguiente:

- Número calculado de viales de polvo;
- Misma cantidad de jeringas de 1 ml de disolvente y adaptadores para vial estériles;
- Algodones impregnados de alcohol;
- Una jeringa estéril grande para introducir el volumen final del medicamento reconstituido.

Los siguientes procedimientos son directrices generales para la preparación y reconstitución de OBIZUR. Repita las siguientes instrucciones de reconstitución con cada vial de polvo que vaya a reconstituir.

Reconstitución

Utilice una técnica aséptica durante el procedimiento de reconstitución.

1. Deje que el vial de polvo de OBIZUR y la jeringa precargada de disolvente alcancen la temperatura ambiente.
2. Retire el protector de plástico del vial de polvo de OBIZUR (**figura A**).
3. Frote el tapón de caucho con un algodón impregnado en alcohol (no incluido) y espere a que se seque antes de usarlo.
4. Retire la tapa del envase que contiene el adaptador para vial (**figura B**). No toque el Luer lock situado en el centro del adaptador para vial. No extraiga el adaptador para vial del envase.

5. Coloque el envase con el adaptador para vial en una superficie limpia con el Luer lock mirando hacia arriba.
6. Rompa el precinto inviolable de la jeringa precargada de disolvente (**figura C**).
7. Sujete con firmeza el envase con el adaptador para vial y conecte la jeringa precargada de disolvente al adaptador para vial presionando el cono de la jeringa contra el Luer lock situado en el centro del adaptador y girándolo en el sentido de las agujas del reloj hasta que la jeringa esté bien sujeta. No apriete en exceso (**figura D**).
8. Retire el envase de plástico (**figura E**).
9. Coloque el vial de polvo de OBIZUR en una superficie limpia, plana y dura. Coloque el adaptador para vial sobre el vial de polvo de OBIZUR y empuje con firmeza el punzón con filtro del adaptador para vial a través del círculo de caucho del vial de polvo de OBIZUR hasta que el protector de plástico transparente encaje en el vial (**figura F**).
10. Empuje el émbolo lentamente hasta inyectar todo el diluyente de la jeringa en el vial de polvo de OBIZUR.
11. Mueva suavemente (con un movimiento circular) el vial de polvo de OBIZUR sin retirar la jeringa hasta que todo el polvo se haya disuelto/reconstituido (**figura G**). Antes de administrar la solución reconstituida, se debe examinar visualmente para comprobar que no contenga partículas. No la utilice si observa partículas o cambio de color.
12. Sujete el vial de polvo y el adaptador para vial con una mano, agarre con firmeza el cilindro de la jeringa precargada de disolvente con la otra y desenrosque la jeringa del adaptador para vial girándola en sentido contrario al de las agujas del reloj (**figura H**).
13. Use OBIZUR inmediatamente y en las 3 horas siguientes a la reconstitución cuando se guarda a temperatura ambiente.

Figura A

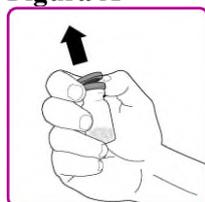


Figura B

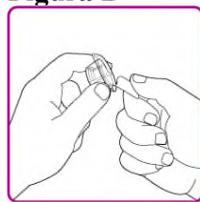


Figura C

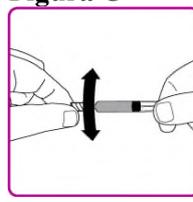


Figura D



Figura E

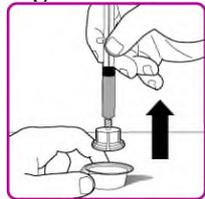


Figura F

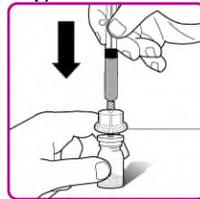
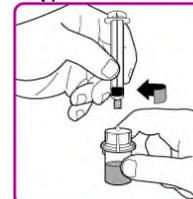


Figura G



Figura H



Administración

Solo para inyección intravenosa.

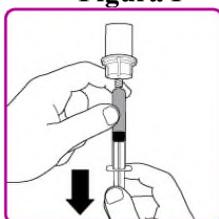
- Antes de administrar la solución de OBIZUR reconstituida, examínela visualmente para comprobar que no contenga partículas ni haya cambiado de color. La solución debe ser transparente e incolora a la vista. No la administre si observa partículas o cambio de color.
- No administre OBIZUR en el mismo tubo o envase que otros medicamentos inyectables.

Utilizando una técnica aséptica, administre la solución siguiendo el siguiente procedimiento:

1. Una vez reconstituidos todos los viales, conecte una jeringa grande al adaptador para vial empujando suavemente el cono de la jeringa contra el Luer lock situado en el centro del adaptador y girándolo en el sentido de las agujas del reloj hasta que la jeringa esté bien sujeta.
2. Invierta el vial; expulse el aire de la jeringa en el vial y extraiga la solución de OBIZUR reconstituida a la jeringa (**figura I**).
3. Desenrosque la jeringa grande del adaptador para vial girándola en sentido contrario al de las agujas del reloj y repita el proceso con todos los viales reconstituidos de OBIZUR hasta alcanzar el volumen total que vaya a administrar.

4. Administre la solución de OBIZUR reconstituida por vía intravenosa a una velocidad de entre 1 y 2 ml por minuto.

Figura I



La dosis inicial de OBIZUR necesaria para un paciente se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis inicial (U/kg)} \div \text{concentración del medicamento (U/vial)} \times \text{peso corporal (kg)} = \text{número de viales}$$

por ejemplo, el número de viales para la dosis inicial en un paciente de 70 kg se calculará de la forma siguiente:

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/vial} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ viales}$$

Dosificación

La dosis inicial recomendada es de 200 U por kilogramo de peso corporal, administradas mediante inyección intravenosa.

Tipo de sangrado	Actividad mínima de factor VIII a alcanzar (unidades por dl o % de lo normal)	Dosis inicial (unidades por kg)	Dosis siguiente	Frecuencia y duración de las dosis siguientes
Sangrado leve a moderado de la musculatura superficial/sin afectación neurovascular y sangrado articular	> 50 %	200	Ajuste las dosis siguientes en función de la respuesta clínica y para mantener la actividad mínima a alcanzar de factor VIII	Administre las dosis a intervalos de entre 4 y 12 horas; la frecuencia puede ajustarse en función de la respuesta clínica y la actividad de factor VIII cuantificada
Sangrado intramuscular, retroperitoneal, gastrointestinal, intracraneal moderadamente grave o grave	> 80 %			