

MENTIONS LEGALES

▼ 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 la 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 (recombinant), dépourvu du domaine B et de séquence porcine, susoctocog alfa.

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

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

OBIZUR (facteur antihémophilique VIII (recombinant), 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 (rDNA) sur des cellules rénales de hamsters nouveau-nés (BHK). Les cellules BHK sont cultivées dans un milieu qui contient du sérum fœtal bovin. Le procédé de fabrication ne contient pas de sérum humain ni de produits de protéines humaines et ne contient aucune autre matière première d'origine animale.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon contient 4,4 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. DONNÉES 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.

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

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'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 :

Dose initiale (U/kg) ÷ dosage du produit (U/flacon) × poids corporel (kg) = nombre de flacons

Par exemple, pour une personne 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.

L'épreuve de coagulation en une étape est celle recommandée pour le facteur VIII car elle a été utilisée pour déterminer l'activité et le taux de récupération moyen d'OBIZUR (voir 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.

Les données d'efficacité et de sécurité des patients atteints d'hémophilie acquise sont limitées (voir 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	> 50 %	200	Titrer les doses ultérieures en fonction de la réponse clinique et pour conserver une	Dose toutes les 4 à 12 heures, la fréquence peut être ajustée en fonction de la réponse clinique

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
articulations			activité minimale cible du facteur VIII	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 FVIII à 30-40 % jusqu'au contrôle de l'hémorragie. L'activité sanguine maximale du FVIII ne doit pas excéder 200 %.

La durée du traitement dépend du jugement clinique.

Population pédiatrique

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans atteint d'hémophilie congénitale, ou dans de rares cas d'hémophilie acquise, n'est actuellement pas approuvée.

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

Réactions anaphylactiques connues à la substance active, aux protéines de hamster ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles avec OBIZUR. Le produit 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 sibilances, de l'hypotension et de l'anaphylaxie.

En cas de choc, un traitement médical classique du choc doit être mis en œuvre.

Développement d'anticorps inhibiteurs

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. Des titres d'inhibiteurs allant jusqu'à 29 unités Bethesda ont été enregistrés comme valeur initiale ; cependant les sujets 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.

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 sujets, après l'exposition à OBIZUR.

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.

Si un cathétérisme veineux est requis, le risque de complications liées au cathéter, telles qu'une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.

L'activité du facteur VIII déterminée par dosage chromogénique est généralement inférieure à l'activité du facteur VIII déterminée par dosage 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. L'épreuve en une étape est recommandée car elle a été utilisée pour déterminer l'activité et le taux de récupération moyen d'OBIZUR (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Nom et numéro du lot

Il est fortement recommandé, à chaque administration d'OBIZUR à un patient, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament afin de maintenir un lien entre le patient et le lot de médicament.

Teneur en sodium

Chaque flacon contient 4,4 mg (198 mM) de sodium par ml de solution reconstituée. Il convient d'en tenir compte chez les patients qui suivent un régime pauvre en sodium.

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 (angioœdème, sensation de brûlure et picotements au site d'injection, frissons, bouffée congestive, urticaire généralisée, céphalée, éruptions urticariennes, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, sibilances) sont possibles et peuvent se transformer en anaphylaxie sévère (incluant un choc) (voir rubrique 4.4).

Les patients atteints d'hémophilie acquise peuvent développer des anticorps inhibiteurs contre le facteur VIII de séquence porcine.

Liste des réactions indésirables sous forme de tableau :

Le tableau ci-dessous utilise la classe de systèmes d'organes 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 sujets adultes.

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	Terme préférentiel MedDRA	Fréquence
Investigations	Test positif pour les anticorps inhibiteurs contre le facteur VIII de séquence porcine (voir rubrique 4.4)	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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.anism.sante.fr.

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, facteur VIII de coagulation sanguin, de séquence porcine. Code ATC : B02BD14

Mécanisme d'action

OBIZUR est un facteur VIII recombinant, dépourvu du domaine B et de séquence porcine (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 sujets atteints d'hémophilie acquise avec anticorps inhibiteurs auto-immuns contre le facteur VIII humain ont été étudiées lors d'un essai prospectif, non randomisé et en ouvert sur 28 sujets (18 Caucasiens, 6 Noirs et 4 Asiatiques). L'essai incluait des sujets 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 sujets 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 sujets 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 sujets, 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 sujet 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.

Autres informations

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 sujets 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 sujets atteints d'hémophilie acquise. Les sujets ne présentaient pas d'hémorragie. L'activité du facteur VIII a été mesurée par méthode chromométrique en un temps.

Sujet	Dose (U)	Dose (U/kg)	Activité initiale du hFVIII (%)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	A _{max} (%)	ASC _{0-t} (%·t)	ASC _{0-∞} (%·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-∞} = 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± 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 dosage 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 dosage 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 sujets inclus dans l'analyse pharmacocinétique, un titre d'inhibiteur du facteur VIII anti-porcine a été détecté initialement (≥ 0,6 unité Bethesda (UB)/ml). Chez trois des cinq sujets, 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 (≥ 0,6 UB/ml).

La demi-vie moyenne d'OBIZUR chez neuf sujets évaluable 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.

Il n'a pas été conduit d'études de reproduction animale avec OBIZUR.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Polysorbate 80

Chlorure de sodium

Chlorure de calcium dihydraté

Saccharose

Tris base

Tris HCl

Citrate trisodique dihydraté

Solvant

Eau pour préparations injectables stérilisée

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, au maximum 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 :

- flacon de poudre (en verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyl) et d'une capsule amovible
- seringue préremplie (en verre de type I) munie d'un bouchon (caoutchouc butyl), d'un capuchon en caoutchouc et d'un adaptateur Luer Lock
- dispositif de transfert de liquide muni d'une pointe intégrée en plastique

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 mOsm/kgH₂O.

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 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

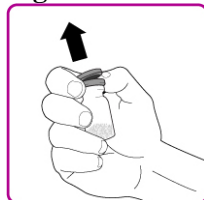


Figure B

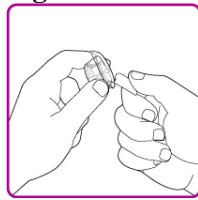


Figure C

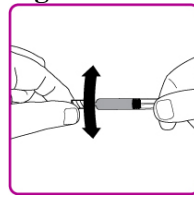


Figure D

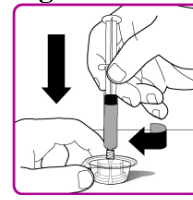


Figure E

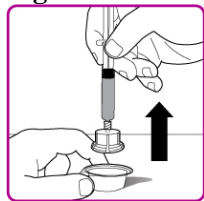


Figure F

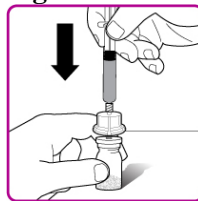


Figure G

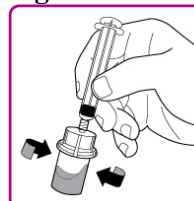
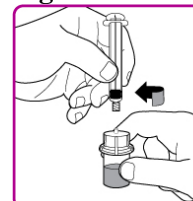


Figure H



Administration

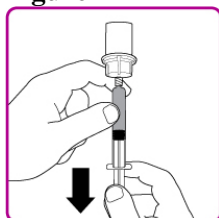
Pour injection par voie intraveineuse uniquement !

- 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**).

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.

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

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne, AUTRICHE

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

EU/1/15/1035/001 – CIP 34009 550 165 5 7 : OBIZUR 500 U, poudre et solvant pour solution injectable – Flacon (verre) – Boîte de 1 flacon
EU/1/15/1035/002 – CIP 34009 550 165 6 4 : OBIZUR 500 U, poudre et solvant pour solution injectable – Flacon (verre) – Boîte de 5 flacons
EU/1/15/1035/003 – CIP 34009 550 165 7 1 : OBIZUR 500 U, poudre et solvant pour solution injectable – Flacon (verre) – Boîte de 10 flacons

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

Date de première autorisation : 11 novembre 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1^{er} août 2017

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Médicament à prescription hospitalière.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD : 340089415286 6 : 750,00€

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. Agrément aux collectivités.

Exploitant

SHIRE France

112 avenue Kléber

75116 Paris, France

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à MedinfoEMEA@shire.com. SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale. Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet www.shire.fr. Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à parisreception@shire.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE. Ces données seront utilisées par Shire France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en œuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, Shire mettant alors en œuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par e-mail à privacyconnect@shire.com. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique.

OBIZUR – ML300718 – EXA/FR//1133