

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OBIZUR 500 U прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с прах съдържа номинално 500 единици антихемофилен фактор VIII (рДНК) с отстранен домен В, свинска секвенция, сузоктоког алфа (susoctocog alfa).

След реконституиране OBIZUR съдържа приблизително 500 U/ml сузоктоког алфа.

Активността (U) е определена посредством едноетапен тест за кръвосъсирване (OSCA). Специфичната активност на OBIZUR е приблизително 10 000 U/mg белтък.

OBIZUR (антихемофилен фактор VIII (рДНК), свинска секвенция представлява пречистен протеин, който съдържа 1448 аминокиселини с приблизителна молекулна маса от 175 kDa.

Произвежда се по рекомбинантна ДНК технология в бъбречни клетки от новородени хамстери (ВНК). Клетките ВНК се култивират в среда, която съдържа фетален говежди серум.

Производственият процес не включва продукти от човешки серум и човешки протеини и не съдържа допълнителни материали, получени от животни.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки флакон съдържа 4,6 mg (198 mM) натрий на ml приготвен разтвор.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прахът е бял.

Разтворителят е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на кръвоизливи при пациенти с придобита хемофилия, причинена от антитела срещу фактор VIII.

OBIZUR е показан при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с OBIZUR трябва да се провежда под наблюдението на лекар с опит в лечението на хемофилия (вж. точка 4.4).

Наблюдение на лечението

Продуктът е предназначен само за болнично приложение. Изисква клинично наблюдение на състоянието на кръвенето на пациента.

По време на курса на лечение се препоръчва съответно определяне на нивата на фактор VIII за определяне на дозата, която трябва да се прилага, и на честотата на следващите инфузии (вж. точка 4.4). Отделните пациенти може да имат различен отговор към фактор VIII, което се демонстрира с различни периоди на полуживот и възстановяване. Дози, определени въз основа на телесното тегло, може да се наложи да бъдат коригирани при пациенти с поднормено или наднормено тегло.

Особено в случаи на големи хирургични интервенции, е задължително прецизното наблюдение на заместителната терапия чрез коагулационен анализ (плазмената активност на фактор VIII).

Когато се използва базиран на тромбoplastиновото време (aPTT) *in vitro* едноетапен тест за кръвосъсирване за определяне на активността на фактор VIII в кръвни проби на пациенти, резултатите за плазмената активност на фактор VIII може да се повлияят значително както от вида реактив за aPTT, така и от референтния стандарт, използван за теста. Може да има и значителни несъответствия между стойностите на резултатите, получени от базирания на aPTT едноетапен тест за кръвосъсирване и хромогенния тест в съответствие с Ph. Eur. (Европейската фармакопея). Това е от значение особено при промяна на лабораторията и/или реактивите, използвани за теста.

Дозировка

Дозата, честотата и продължителността на лечението с OBIZUR зависят от локализацията, степента и тежестта на кръвоизлива, таргетна активност на фактор VIII и клиничното състояние на пациента.

Броят единици на приложения фактор VIII се изразява в единици (U), които са получени по собствен стандарт, калибриран с текущия стандарт на Световната здравна организация (СЗО) за продуктите с фактор VIII. Една единица (U) активност на фактор VIII се равнява на количеството фактор VIII в един ml нормална човешка плазма.

Препоръчителната първоначална доза е 200 U на килограм телесно тегло, инжектирана интравенозно (вж. точка 6.6).

Необходимата за пациента първоначална доза OBIZUR се изчислява по следната формула:

$$\text{първоначална доза (U/kg)} \div \text{количество на активното вещество в дозова единица от лекарствения продукт (U/флакон)} \times \text{телесно тегло (kg)} = \text{брой флакони}$$

напр. за пациент с тегло 70 kg броят флакони за първоначалната доза се изчислява по следния начин:

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/флакон} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ флакона}$$

Активността на фактор VIII и клиничното състояние трябва да бъдат проследени 30 минути след първата инжекция и 3 часа след приложението на OBIZUR.

Активността на фактор VIII трябва да бъдат проследявана непосредствено преди и 30 минути след последващите дози, като се проверят в таблицата по-долу препоръчителните таргетни най-ниски нива на фактор VIII.

За фактор VIII се препоръчва едноетапен тест за кръвосъсирване, тъй като е използвано при определянето на активността на OBIZUR и средната скорост на възстановяване (вж. точки 4.4 и 5.2).

Дозата и честота на приложение трябва да се основават на резултатите за активността на фактор VIII (за да се поддържа в препоръчителните граници) и постигнатото клинично повлияване.

Ако изследването за анти-rpFVIII антитела е отрицателно в началото на лечението, като начална терапевтична доза може да се използва доза, по-ниска от препоръчителната 200 U/kg. Клиничният отговор трябва да се следи внимателно, тъй като прилагането на дози под 200 U/kg е свързано с липса на ефикасност (вж. точка 4.4).

Данните относно ефикасността и безопасността при пациенти с придобита хемофилия са ограничени (вж. точка 5.1).

Първоначална фаза

Вид кръвене	Таргетна най-ниска активност на фактор VIII (единици на dI или % от нормата)	Първоначална доза (единици на kg)	Последваща доза	Честота и продължителност на последващото прилагане
Лек до умерен кръвоизлив от повърхностен мускул/ без невровакуларно засягане и ставен кръвоизлив	>50%	200	Последващите дози се титрират въз основа на клиничното повлияване и с цел поддържане на таргетна най-ниска активност на фактор VIII.	Прилага се на всеки 4 до 12 часа, като честотата може да се коригира въз основа на клиничното повлияване и измерената активност на фактор VIII.
Масивен умерен до тежък интрамускулен, ретроперитонеален, стомашно-чревен, вътречерепен кръвоизлив	>80%			

Фаза на излекуване

Обикновено през първите 24 часа след повлияването на кръвоизлива приложението на OBIZUR се продължава с доза, която поддържа най-ниската активност на фактор VIII на стойност 30 – 40% до овладяването на кръвоизлива. Максималната активност на фактор VIII в кръвта не трябва да надвишава 200%.

Продължителността на лечението зависи от клиничната преценка.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на OBIZUR при деца и юноши на възраст под 18 години с придобита хемофилия все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

Общият обем реконституиран OBIZUR трябва да бъде приложен със скорост от 1 до 2 ml/min.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, протеин от хамстер или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Вродена хемофилия А с инхибитори (Congenital Haemophilia A with Inhibitors, CHAWI) (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Дозиране

Първоначално дозиране под препоръчителните 200 U/kg е свързано с липса на ефикасност (вж. точка 4.2).

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения лекарствен продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност

При OBIZUR са възможни реакции на свръхчувствителност от алергичен тип. Лекарственият продукт съдържа следи от протеини от хамстер.

Ако се проявят симптоми на свръхчувствителност, пациентът трябва да бъде посъветван да прекрати незабавно употребата на лекарствения продукт и да се свърже с лекаря си.

Пациентите трябва да бъдат информирани относно ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, включващи копривна треска, генерализирана уртикария, стягане в гръдния кош, хрипове, хипотония и анафилаксия.

В случай на шок трябва да се приложи стандартното за него медицинско лечение.

Инхибитори

Препоръчва се тестване за анти-гFVIII антитела преди започване на лечението с OBIZUR. Лечението може да започне по преценка на лекаря преди получаване на резултата от този тест. Решенията за пристъпване към лечение могат да бъдат допълнително подкрепени от наблюдение на нивата на фактор VIII. Откривани са инхибиращи антитела срещу свински фактор VIII (измерени посредством модификация на варианта „Ниймеген“ на изследването „Бетезда“) преди и след експозиция на OBIZUR. Липсата на ефикасност може да се дължи на инхибиращи антитела срещу OBIZUR. Отчитани са инхибиращи титри до 29 Бетезда единици в изходния момент и все пак пациентите се повлияват положително от OBIZUR. Препоръчва се лечението да се основава на клиничната преценка, а не на откриването на инхибиращи антитела чрез изследването „Бетезда“.

Съобщава се и за изяви на вторичен имунен отговор с повишаване на инхибиторите на човешки фактор VIII и/или свински фактор VIII при пациенти, лекувани с OBIZUR. Увеличеният вторичен имунен отговор може да доведе до липса на ефикасност. Ако има съмнение за наличието на инхибиращи антитела срещу OBIZUR и се наблюдава липса на ефикасност, обмислете други терапевтични опции.

Липсва клинична информация относно развитието на инхибиращи антитела срещу OBIZUR след многократно прилагане. Затова OBIZUR трябва да се прилага само когато се счита за клинично необходимо. Обширна кожна пурпура не изисква непременно лечение.

OBIZUR се произвежда по рекомбинантна ДНК технология в бъбречни клетки от новородени хамстери. При пациентите не са откривани антитела срещу такива клетки след експозиция на OBIZUR.

Сърдечносъдови събития

При пациенти със съществуващи сърдечносъдови рискови фактори, заместителната терапия с FVIII може да увеличи сърдечносъдовия риск.

Тромбоемболични събития

Високата и постоянна активност на фактор VIII в кръвта може да доведе до предразположение към тромбоемболични събития. Пациентите с предшестващо сърдечносъдово заболяване и тези в старческа възраст са особено изложени на риск.

Наблюдение на лечението

Активността на фактор VIII, определена чрез хромогенното изследване, като цяло е по-ниска от тази, определена чрез едноетапен тест за кръвосъсирване. Измерването на активността на фактор VIII трябва винаги да се извършва посредством един и същ метод на изследване при отделните пациенти. Препоръчва се едноетапен тест, тъй като е използвано при определянето на активността и средната скорост на възстановяване на OBIZUR (вж. точки 4.2 и 5.2).

Съдържание на натрий

OBIZUR съдържа 4,6 mg натрий в 1 ml реконституиран разтвор във всеки флакон, еквивалентен на 0,23% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Трябва да се приемат няколко флакона на доза.

Например, за пациент, който тежи 70 kg и използва препоръчителната доза 200 U/kg, ще са необходими 28 флакона, което води до прием на 128,8 mg натрий на манипулация. Това количество е еквивалентно на 6,44% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са съобщени взаимодействия на OBIZUR с други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с OBIZUR. Няма опит относно употребата на OBIZUR по време на бременност и кърмене. Затова OBIZUR трябва да се използва по време на бременност и кърмене само ако е категорично показан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

OBIZUR не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Възможни са свръхчувствителност или алергични реакции (които могат да включват ангиоедем, парене и смъдене на мястото на инжекцията, втрисане, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гръдния кош, мравучкане, повръщане, хрипове), които може да прогресират до тежка анафилаксия (включително шок) (вж. точка 4.4).

Пациентите с придобита хемофилия може да развият инхибиращи антитела срещу свински фактор VIII. Инхибиращите антитела, включително вторични имунни отговори, може да доведат до липса на ефикасност.

Табличен списък на нежеланите реакции

Представената по-долу таблица съответства на системно-органната класификация по MedDRA (СОК и ниво на предпочитан термин). При клиничното проучване на OBIZUR при придобита хемофилия оценка на безопасността е възможна при 29 възрастни пациенти. При деветнадесет участници не е открит инхибиращ титър на анти-свински фактор VIII в изходния момент ($< 0,6$ BU/ml). От 19-те участници при дванадесет не е открит титър на анти-свински фактор VIII след лечението, при пет е наблюдавано повишение в титъра ($\geq 0,6$ BU/ml), при двама участници не са анализирани проби след лечението и седем участници са развили изяви на вторичен имунен отговор с повишение ≥ 10 BU в инхибиторите на човешки фактор VIII и/или рекомбинантен фактор VIII, свинска последователност.

Честотите са оценени съгласно следните условия: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Изследвания	Положително изследване за инхибиращи антитела срещу свински фактор VIII (вж. точка 4.4)	Чести
Нарушения на имунната система	Вторичен имунен отговор	Много чести

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Ефектите на по-висока от препоръчителната доза OBIZUR не са охарактеризирани.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства, кръвни коагулационни фактори. АТС код: B02BD14

Механизъм на действие

OBIZUR представлява рекомбинантен фактор VIII с отстранен домен B, свинска секвенция (сузоктоког алфа). Той е гликопротеин.

Веднага след попадането си в кръвообращението на пациента фактор VIII се свързва с фактора на фон Вилебранд (vWF). Комплексът фактор VIII/фактор на фон Вилебранд се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на фон Вилебранд) с различни физиологични функции. Активиранят фактор VIII действа като кофактор за активирания фактор IX, с което ускорява преобразуването на фактор X в активирания фактор X, който в крайна сметка превръща протромбина в тромбин. След това тромбинът преобразува фибриногена във фибрин и може да се образува съсирек.

Придобитата хемофилия представлява рядко нарушение на кръвосъсирването, при което пациентите с нормални гени за фактор VIII развиват инхибиращи автоантитела, насочени срещу фактор VIII. Тези автоантитела неутрализират циркулиращия човешки фактор VIII, с

което предизвикват недостатъчност на наличен фактор VIII. Циркулиращите антитела (инхибитори), насочени срещу човешки фактор VIII, имат минимална или нямат никаква кръстосана реактивност срещу OBIZUR.

OBIZUR временно заменя инхибиращия ендогенен фактор VIII, който е необходим за ефективна хемостаза.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на OBIZUR при лечението на сериозни кръвоизливи при пациенти с придобита хемофилия с автоимунни инхибиращи антитела срещу човешки фактор VIII са проучени при проспективно, нерандомизирано, открито проучване при 28 пациенти (18 бели, 6 чернокожи и 4 азиатци). Проучването включва пациенти, които проявяват животозастрашаващ и/или застрашаващ крайници кръвоизлив, налагащ хоспитализация.

Всички първоначални кръвоизливи се повлияват положително от лечението към 24-ия час след първоначалното прилагане според оценката на главния изследовател. За положително се приема повлияване, при което кръвоизливът спира или намалява с клинично подобрение или с активност на фактор VIII над предварително посочена цел.

Положително повлияване се наблюдава при 95% (19/20) от пациентите, оценени на 8-ия час, и 100% (18/18) на 16-ия час. Освен повлияването от лечението цялостният успех от лечението е определен от изследователя въз основа на възможността да бъде прекратено приложението или да бъде намалената дозата и/или честотата на приложение на OBIZUR. При общо 24/28 (86%) първоначалният кръвоизлив е успешно овладян (отшумява). При 16/17 (94%) от пациентите, лекувани с OBIZUR като лечение на първи избор, което се определя като това да няма непосредствено предхождаща употреба на антихеморагични средства преди първоначалното лечение с OBIZUR, се съобщава за окончателен успех на лечението. При 11 пациенти е съобщено приложение на антихеморагични средства (напр. rFVIIa, концентрат на активиран протромбинов комплекс, транексамова киселина) преди първоначалното лечение с OBIZUR. При осем от тези 11 пациенти има окончателен успех на лечението (73%).

Медианата на дозата на инжекция за успешно лечение на първоначалния кръвоизлив е 133 U/kg, а медианата на общата доза – 1523 U/kg за медиана 6 дни. Медианата на дневния брой инфузии на пациент е 1,76 (диапазон: 0,2 до 5,6). През първоначалния 24-часов период по време на клиничното проучване е използвана обща доза с медиана 493 U/kg с медиана от 3 инфузии. При необходимост от лечение за повече от 24 часа е използвана обща доза с медиана 1 050 U/kg с медиана от 10,5 инфузии (доза с медиана 100 U/kg) за овладяване на кръвоизлива.

При клиничното проучване на OBIZUR при придобита хемофилия оценка на безопасността е възможна при 29 възрастни пациенти. При деветнадесет участници не е открит инхибиращ титър на анти-свински фактор VIII в изходния момент ($< 0,6$ BU/ml). От 19-те участници при дванадесет не е открит титър на анти-свински фактор VIII след лечението, при пет е наблюдавано повишение в титъра ($\geq 0,6$ BU/ml), при двама участници не са анализирани проби след лечението и седем участници са развили изяви на вторичен имунен отговор с повишение ≥ 10 BU в инхибиторите на човешки фактор VIII и/или рекомбинантен фактор VIII, свинска последователност.

В клиничното проучване на OBIZUR при пациенти с вродена хемофилия A с инхибитори на FVIII (CHAWI), претърпели операция, 5 участници от 8-те възрастни пациенти, оценени в анализа за безопасност, са имали вторичен имунен отговор.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с OBIZUR във всички подгрупи на педиатричната популация при

лечение на придобита хемофилия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

В таблица 1 са представени фармакокинетичните данни от 5 пациенти с придобита хемофилия, докато нямат кръвоизлив.

Таблица 1: Индивидуални фармакокинетични данни за активността на фактор VIII след приложение на окончателната доза OBIZUR при 5 пациенти с придобита хемофилия. Пациентите нямат кръвоизлив. Активността на фактор VIII е измерена посредством едноетапен тест за кръвосъсирване.								
Пациенти	Доза (U)	Доза (U/kg)	Изходна активност на hFVIII (%)	$t_{1/2}$ (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	Н.Н.	4,2	0,75	178	1583	1686

A_{max} = максимален наблюдаван % активност; AUC_{0-t} = площ под кривата концентрация-време от време 0 до последната измерима концентрация; $AUC_{0-\infty}$ = площ под кривата концентрация-време от време 0, екстраполирано до безкрайност; $t_{1/2}$ = терминален полуживот; T_{max} = време на максимален наблюдаван % активност, Н.Н. = Не е налично.

Средната скорост на възстановяване след първоначалната доза от 200 U/kg е $1,06 \pm 0,75$ U/ml на U/kg (диапазон 0,10 – 2,61), измерено посредством едноетапен тест за кръвосъсирване.

Въпреки че активността на фактор VIII, определена чрез хромогенното изследване, като цяло е по-ниска от тази, определена чрез едноетапентест за кръвосъсирване, при клинично проучване OBI-1-301 при пациенти с придобита хемофилия се наблюдава тенденция към по-високи стойности на слединфузионната активност на фактор VIII, определена посредством хромогенното изследване, в сравнение с определената посредством едноетапентест за кръвосъсирване (вж. точка 4.4).

Инхибиращите антитела срещу OBIZUR са измерени посредством модификация на варианта „Ниймеген“ на метода на изследване „Бетезда“. При трима пациенти, включени във фармакокинетичния анализ, има установим титър на инхибитори срещу свински фактор VIII ($\geq 0,6$ Бетезда единици (BU)/ml). При трима от петимата пациенти няма установими титри срещу свински фактор VIII след лечението ($< 0,6$ BU/ml въз основа на последния съобщен резултат), при двама има установим титър срещу свински фактор VIII ($\geq 0,6$ BU/ml).

Средният полуживот на OBIZUR при деветима подлежащи на оценка пациенти с кръвоизлив е (около) 10 часа (диапазон от 2,6 до 28,6 часа).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност или токсичност при многократно прилагане. В

проучванията за токсичност при многократно прилагане, обаче, честотата и тежестта на гломеруллопатията, наблюдавана при маймуни, на които OBIZUR е прилаган интравенозно в дози от 75, 225 и 750 U/kg/ден, показват тенденция към увеличаване с времето. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с OBIZUR.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Полисорбат 80

Натриев хлорид

Калциев хлорид дихидрат

Захароза

Трометамол

Трометамол хидрохлорид

Натриев цитрат

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години.

Реконституираният разтвор трябва да бъде използван веднага и не по-късно от 3 часа след ренонституирането.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Една опаковка OBIZUR съдържа по 1, 5 или 10 от следните:

- флакони с прах (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума, с покритие от FluroTec®) и обкатка с отчупващо се капаче;
- предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I) със запушалка (бромобутилова гума, с покритие от FluroTec® на контактната страна), bromobutyl гумена капачка на върха и адаптер „Луер лок“;
- изделие за прехвърляне на течности с вграден пластмасов шип.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

След приготвяне разтворът е бистър, безцветен, без съдържание на частици и има pH от 6,8 до 7,2. Осмолалитетът на буфера в състава варира между 59 и 65 10% mOsm/kg H₂O.

Преди приложение реконституираният лекарствен продукт трябва да бъде огледан за наличие на частици или за промяна на цвета. Разтвори с частици или променен цвят не трябва да се прилагат.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Подготовка

Преди да започнете реконституирането, ще имате нужда от следното:

- Изчисления брой флакони с прах;
- Същия брой спринцовки от 1 ml с разтворител и стерилни адаптери за флакони;
- Напоени с алкохол тампони;
- Голяма стерилна спринцовка, в която да се помести окончателният обем разтворен продукт.

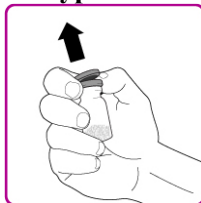
Процедурите по-долу служат като общи указания за приготвянето и реконституирането на OBIZUR. Повтаряйте следните указания за реконституиране за всеки флакон с прах, който трябва да се разтвори.

Реконституиране

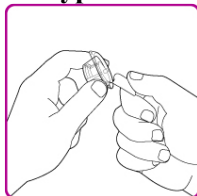
По време на процедурата за реконституиране използвайте асептична техника.

1. Оставете флакона с прах OBIZUR и предварително напълнената спринцовка с разтворител да достигнат стайна температура.
2. Отстранете пластмасовата капачка от флакона с прах OBIZUR (**фигура А**).
3. Избършете гумената запушалка с напоен със спирт тампон (не е предоставен) и оставете да изсъхне преди употреба.
4. Отлепете предпазното фолио на опаковката с адаптера за флакона (**фигура Б**). Не докосвайте (накрайника) „Луер лок“ в центъра на адаптера за флакона. Не изваждайте адаптера за флакона от опаковката.
5. Поставете опаковката с адаптера за флакона върху чиста повърхност като страната с крайника „Луер лок“ е насочена нагоре.
6. Отчупете капачката, защитена от отваряне, от предварително напълнената спринцовка с разтворител (**фигура В**).
7. Като държите здраво опаковката с адаптера за флакона, свържете предварително напълнената спринцовка с разтворител към адаптера за флакона като натискате върха на спринцовката върху крайника „Луер лок“ в центъра на адаптера за флакона и я въртите по посока на часовниковата стрелка, докато не се фиксира. Не затягайте прекомерно (**фигура Г**).
8. Отстранете пластмасовата опаковка (**фигура Д**).
9. Поставете флакона с прах OBIZUR върху чиста, равна, твърда повърхност. Поставете адаптера за флакона над флакона с прах OBIZUR и натиснете здраво филтърия шип на адаптера за флакона през центъра на гумения кръг на флакона с прах OBIZUR, докато прозрачната пластмасова капачка не се захване за флакона (**фигура Е**).
10. Натиснете бавно буталото надолу, за да инжектирате цялото количество разредител от спринцовката във флакона с прах OBIZUR.
11. Внимателно завъртете (с кръгово движение) флакона с прах OBIZUR, без да отстранявате спринцовката, до пълното ренонституиране на праха (**фигура Ж**). Преди приложение реконституираният разтвор трябва да се провери визуално за наличие на частици. Не използвайте, ако се наблюдават частици или промяна на цвета.
12. Като с една ръка държите флакона и адаптера му, с другата хванете здраво тялото на предварително напълнената спринцовка с разтворител и отвинтете спринцовката от адаптера по посока, обратна на часовниковата стрелка (**фигура З**).
13. Използвайте OBIZUR незабавно и до 3 часа след реконституирането, ако се съхранява на стайна температура.

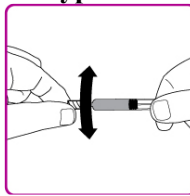
Фигура А:



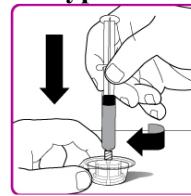
Фигура Б:



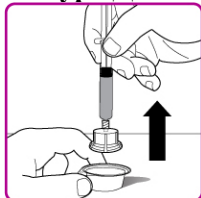
Фигура В:



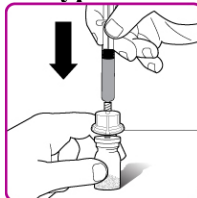
Фигура Г:



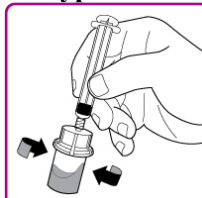
Фигура Д:



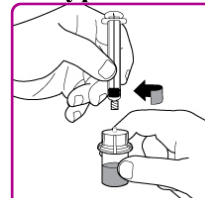
Фигура Е:



Фигура Ж:



Фигура З:



Приложение

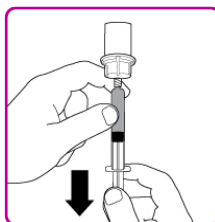
Само за интравенозно инжектиране.

- Преди приложение проверете реконституирания разтвор OBIZUR за наличие на частици или промяна на цвета. Разтворът трябва да е бистър и безцветен на вид. Не прилагайте, ако се наблюдават частици или промяна на цвета.
- Не прилагайте OBIZUR в една и съща система или контейнер с други инжекционни лекарствени продукти.

Като спазвате асептична техника приложете посредством следната процедура:

1. След реконституирането на всички флакони свържете голяма спринцовка към адаптера за флакона като внимателно натискате върха на спринцовката върху накрайника „Луер лок“ в центъра на адаптера за флакона и я въртите по посока на часовниковата стрелка, докато се фиксира.
2. Обърнете флакона. Избутайте въздуха от спринцовката във флакона и изтеглете реконституирания OBIZUR в спринцовката (**фигура И**).
3. Отвинтете голямата спринцовка от адаптера за флакона по посока, обратна на часовниковата стрелка, и повторете тази процедура за всички реконституирани флакони OBIZUR до достигане на общия обем за приложение.
4. Приложете реконституирания OBIZUR интравенозно със скорост от 1 до 2 ml/min.

Фигура И:



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2015 г.

Дата на последно подновяване: 16 ноември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford
MA 01757
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Австрия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на OBIZUR на пазара във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на програмата за обучение,

включително комуникационните средства, начините на разпространение и всички други нейни аспекти.

Програмата за обучение цели да се сведе до минимум рискът от грешки при дозирането.

ПРУ гарантира, че във всяка от държавите членки, където OBIZUR се предлага на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват и отпускат OBIZUR, имат достъп до/разполагат със следния пакет за обучение:

- обучителен материал за лекарите.

Той трябва да съдържа:

- кратката характеристика на продукта;
- обучителния материал за медицински специалисти.

Обучителният материал за здравни специалисти съдържа следните основни елементи:

- брошура за здравните специалисти, включително подробно изчисляване на броя флакони за пациент с примерно тегло 70 kg;
- онлайн видеоклип за допълнително разясняване на необходимите изчисления и прилагането на лекарствения продукт.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешаване при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14(8) а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
За да се осигури адекватно наблюдение на безопасността и ефикасността на OBIZUR при лечението на епизоди на кървене при пациенти с придобита хемофилия, причинени от антитела срещу фактор VIII, ПРУ ще предоставя ежегодни актуализации на всяка нова информация относно безопасността и ефикасността на OBIZUR.	Ежегодно в рамките на годишната преоценка

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

OBIZUR 500 U прах и разтворител за инжекционен разтвор
сузоктоког алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

След разтваряне 1 ml разтвор съдържа приблизително 500 U антихемофилен фактор VIII (рекомбинантен), свинска секвенция, сузоктоког алфа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

Полисорбат 80

Натриев хлорид

Калциев хлорид дихидрат

Захароза

Трометамол

Трометамол хидрохлорид

Натриев цитрат

Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Един, пет, десет флакона

Една, пет, десет предварително напълнена(и) спринцовка(и) с разтворител

Един, пет, десет адаптера за флакони

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Използвайте веднага или до 3 часа след разтваряне.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Baxalta Innovations GmbH

1221 Vienna

Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С ПРАХ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

OBIZUR 500 U прах за разтворител за инжекционен разтвор
сузоктоког алфа
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За еднократна употреба.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 U

6. ДРУГО

Лого на Baxalta

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА С РАЗТВОРИТЕЛ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за OBIZUR
вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента. OBIZUR е само за болнична употреба и трябва да се прилага само от медицински специалист по здравни грижи.

OBIZUR 500 U прах и разтворител за инжекционен разтвор
сузоктоког алфа (susoctocog alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява OBIZUR и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен OBIZUR
3. Как се прилага OBIZUR
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява OBIZUR
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява OBIZUR и за какво се използва

OBIZUR съдържа активното вещество сузоктоког алфа – антихемофилен фактор VIII, свинска последователност. Фактор VIII е необходим за кръвосъсирването и кръвоспирането. При пациенти с придобита хемофилия фактор VIII не функционира правилно, тъй като пациентът е развил антитела срещу собствения си фактор VIII, което неутрализира този кръвен фактор на кръвосъсирването.

OBIZUR се използва за лечение на кръвоизливи при възрастни с придобита хемофилия (нарушение на кръвосъсирването, причинено от липса на активност на фактор VIII поради развитие на антитела). Тези антитела имат по-слаб неутрализиращ ефект спрямо OBIZUR отколкото спрямо човешкия фактор VIII.

OBIZUR възстановява липсващата активност на фактор VIII и спомага за кръвосъсирването на мястото на кръвоизлива.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен OBIZUR

Лекарството е предназначено само за болнично приложение. Изисква клинично наблюдение на състоянието на кръвенето на пациента.

Не трябва да Ви бъде прилаган OBIZUR:

- ако сте алергични към сузоктоког алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте алергични към протеини от хамстер (възможно е в OBIZUR да има следи от такива, получени при производствения процес);
- ако имате вродена хемофилия А с инхибитори.

Ако не сте сигурни в нещо, говорете Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен OBIZUR.

Свърхчувствителност

Съществува малка вероятност да получите алергична реакция към OBIZUR. Трябва да сте наясно с ранните признаци на алергични реакции (вижте точка 4 за признаците и симптомите). Ако се прояви някой от тези симптоми, инжектирането трябва да се спре. Тежките симптоми, включително затруднено дишане и (почти) припадък, налагат спешно лечение в болница.

Инхибитори

Вашият лекар може да провери дали имате инхибиращи антитела срещу свински фактор VIII и за повишение на тези антитела.

Вашият лекар ще провери фактор VIII в кръвта, за да потвърди, че Ви се прилага достатъчно от него. Ще провери също дали кръвоизливът е достатъчно овладян.

Сърдечносъдови събития

Говорете с Вашия лекар, ако в момента имате или в миналото сте имали сърдечносъдово заболяване или ако при Вас има известен риск от тромбоза (заболявания, причинени от кръвни съсиреци в нормални кръвоносни съдове), тъй като не може да се изключи вероятността от развитие на тромбоемболични заболявания при високи и непадащи нива на фактор VIII в кръвта.

Деца и юноши

Няма информация за употребата на OBIZUR при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и OBIZUR

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Не са известни взаимодействия на OBIZUR с други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

OBIZUR не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

OBIZUR съдържа натрий

Това лекарство съдържа 4,6 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на милилитър, след като се разтвори. Това количество е еквивалентно на 0,23% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием на натрий за възрастен. Трябва да се приемат няколко флакона на доза.

Говорете с Вашия лекар, ако сте на диета с контролирано съдържание на натрий.

3. Как се прилага OBIZUR

Лечението с OBIZUR се провежда от лекар с опит в грижите за пациенти с хемофилия (нарушения на кръвосъсирването).

Вашият лекар ще изчисли дозата OBIZUR (в единици или U) в зависимост от Вашето състояние и телесно тегло. Честотата и продължителността на приложение зависят от това, колко добре Ви действа OBIZUR. Обикновено заместителното лечение с OBIZUR е временно – до

отшумяване на кръвоизлива или отстраняване на антителата срещу Вашия собствен фактор VIII.

Вашият лекар ще Ви наблюдава за антитела срещу OBIZUR.

Препоръчителната първа доза е 200 U на килограм телесно тегло, инжектирана интравенозно.

Вашият лекар ще измерва редовно активността на фактор VIII, за да прецени последващата доза и честота на приложение на OBIZUR.

Кървенето обикновено се повлиява през първите 24 часа, като Вашият лекар ще коригира дозата и продължителността на приложение на OBIZUR, докато кървенето спре. Общият обем разтворен OBIZUR трябва да бъде приложен със скорост от 1 до 2 ml/min.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако се проявят внезапни алергични реакции, инжектирането трябва да се спре веднага. Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако имате някой от следните данни симптоми:

- Подуване на устните и езика;
- Парене и смъдене на мястото на инжектиране;
- Втрисане, зачервяване;
- Копривна треска, генерализиран сърбеж;
- Главоболие, ниско кръвно налягане;
- Летаргия, гадене, безпокойство;
- Ускорено биене на сърцето, стягане в гръдния кош;
- Мравучкане, повръщане;
- Хрипове.

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Образуване на антитела и повишение на съществуващите вече антитела срещу лекарството, което може да доведе до липса на ефикасност с продължаващо кървене.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява OBIZUR

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, флакона и предварително напълнената спринцовка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Използвайте приготвения разтвор веднага и не по-късно от 3 часа след пълното разтваряне на праха.

След разтваряне разтворът трябва да е бистър и безцветен.
Не прилагайте, ако се откриват частици или промяна на цвета.

Тъй като това лекарство се използва по време на хоспитализация, болничният персонал е отговорен за правилното съхранение на това лекарство преди и по време на неговата употреба, както и за правилното изхвърляне.

Име и партиден номер

Силно препоръчително е всеки път, когато се използва OBIZUR, името и партидният номер на лекарството да се записват от медицинския специалист, за да се запази връзката между Вашето лечение и партидата на лекарството.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа OBIZUR

- Активното вещество е сузоктоког алфа (антихемофилен фактор VIII, свинска секвенция, произведен по рекомбинантна ДНК технология). Всеки флакон с прах съдържа 500 U сузоктоког алфа.
- Другите съставки в праха са полисорбат 80, натриев хлорид (вижте също точка 2), калциев хлорид дихидрат, захароза, трометамол, трометамол хидрохлорид, натриев цитрат.
- Разтворителят е 1 ml стерилизирана вода за инжекции.

Как изглежда OBIZUR и какво съдържа опаковката

Една опаковка съдържа по 1, 5 или 10 от десет от следните:

- стъклен флакон OBIZUR 500 U бял, ронлив прах със запушалка от бутилова гума, с покритие от FluroTec® и обкатка с отчупващо се капаче;
- предварително напълнена стъклена спринцовка със запушалка от бромобутилова гума, с покритие от фолио FluroTec® на контактната страна, с 1 ml стерилизирана вода за инжекции, с бромобутилова гумена капачка на върха и адаптер „Луер лок“;
- изделие за прехвърляне на течности с вграден пластмасов шип.

Притежател на разрешението за употреба

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Австрия

Производител

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

УКАЗАНИЯ ЗА ПРИГОТВЯНЕ И ПРИЛОЖЕНИЕПодготовка

Преди да започнете разтварянето, ще имате нужда от следното:

- Изчисления брой флакони с прах;
- Същия брой спринцовки от 1 ml с разтворител и стерилни адаптери за флакони;
- Напоени с алкохол тампони;
- Голяма стерилна спринцовка, в която да се помести окончателният обем разтворен продукт.

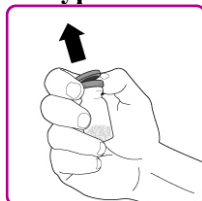
Процедурите по-долу служат като общи указания за приготвянето и разтварянето на OBIZUR. Повтаряйте следните указания за разтваряне за всеки разтворен флакон с прах.

Разтваряне

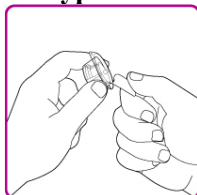
По време на процедурата за разтваряне използвайте асептична техника.

1. Оставете флакона с прах OBIZUR и предварително напълнената спринцовка с разтворител да достигнат стайна температура.
2. Отстранете пластмасовата капачка от флакона с прах OBIZUR (**фигура А**).
3. Избършете гумената запушалка с напоен с алкохол тампон (не е предоставен) и оставете да изсъхне преди употреба.
4. Отлепете предпазното фолио на опаковката с адаптера за флакона (**фигура Б**). Не докосвайте (накрайника) „Луер лок“ в центъра на адаптера за флакона. Не изваждайте адаптера за флакона от опаковката.
5. Поставете опаковката с адаптера за флакона върху чиста повърхност като страната с накрайника „Луер лок“ е насочена нагоре.
6. Отчупете капачката, защитена от отваряне, от предварително напълнената спринцовка с разтворител (**фигура В**).
7. Като държите здраво опаковката с адаптера за флакона, свържете предварително напълнената спринцовка с разтворител към адаптера за флакона като натискате върха на спринцовката върху накрайника „Луер лок“ в центъра на адаптера за флакона и я въртите по посока на часовниковата стрелка, докато не се фиксира. Не затягайте прекомерно (**фигура Г**).
8. Отстранете пластмасовата опаковка (**фигура Д**).
9. Поставете флакона с прах OBIZUR върху чиста, равна, твърда повърхност. Поставете адаптера за флакона над флакона с прах OBIZUR и натиснете здраво филтърният шип на адаптера за флакона през центъра на гумения кръг на флакона с прах OBIZUR, докато прозрачната пластмасова капачка не се захване за флакона (**фигура Е**).
10. Натиснете бавно буталото надолу, за да инжектирате цялото количество разредител от спринцовката във флакона с прах OBIZUR.
11. Внимателно завъртете (с кръгово движение) флакона с прах OBIZUR, без да отстранявате спринцовката, до пълното разтваряне на праха (**фигура Ж**). Преди приложение приготвеният разтвор трябва да се провери визуално за наличие на частици. Не използвайте, ако се наблюдават частици или промяна на цвета.
12. Като с една ръка държите флакона с прах и адаптера му, с другата хванете здраво тялото на предварително напълнената спринцовка с разтворител и отвинтете спринцовката от адаптера по посока, обратна на часовниковата стрелка (**фигура З**).
13. Използвайте OBIZUR незабавно и до 3 часа след разтварянето, ако се съхранява на стайна температура.

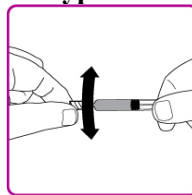
Фигура А



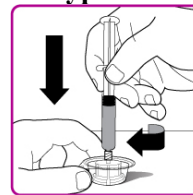
Фигура Б:



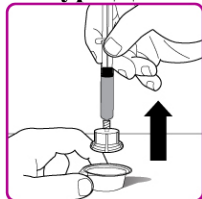
Фигура В:



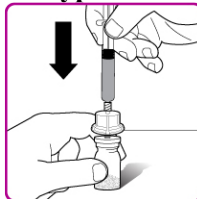
Фигура Г:



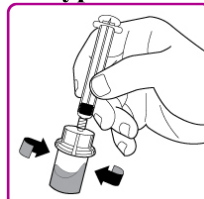
Фигура Д:



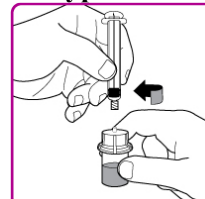
Фигура Е:



Фигура Ж:



Фигура З:



Приложение

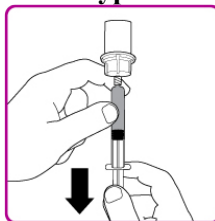
Само за интравенозно инжектиране.

- Преди приложение проверете приготвения разтвор OBIZUR за наличие на частици или промяна на цвета. Разтворът трябва да е бистър и безцветен на вид. Не прилагайте, ако се наблюдават частици или промяна на цвета.
- Не прилагайте OBIZUR в една и съща система или контейнер с други инжекционни лекарствени продукти.

Като спазвате асептична техника приложете посредством следната процедура:

1. След разтварянето на всички флакони свържете голяма спринцовка към адаптера за флакона като внимателно натискате на върха на спринцовката върху накрайника „Луер лок“ в центъра на адаптера за флакона и я въртите по посока на часовниковата стрелка, докато се фиксира.
2. Обърнете флакона. Избутайте въздуха от спринцовката във флакона и изтеглете разтворения OBIZUR в спринцовката (**фигура II**).
3. Отвинтете голямата спринцовка от адаптера за флакона по посока, обратна на часовниковата стрелка, и повторете тази процедура за всички разтворени флакони OBIZUR до достигане на общия обем за приложение.
4. Приложете разтворения OBIZUR интравенозно със скорост от 1 до 2 ml/min.

Фигура II:



Необходимата за пациента първоначална доза OBIZUR се изчислява по следната формула:
първоначална доза (U/kg) ÷ количество на активното вещество в дозова единица от
лекарствения продукт (U/флакон) × телесно тегло (kg) = брой флакони

напр. за пациент с тегло 70 kg броят флакони за първоначалната доза се изчислява по следния начин:

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/флакон} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ флакона}$$

Дозиране

Препоръчителната първоначална доза е 200 U на килограм телесно тегло, инжектирана интравенозно.

Вид кървене	Целева най-ниска активност на фактор VIII (единици на dl или % от нормата)	Първоначална доза (единици на kg)	Последваща доза	Честота и продължителност на последващото прилагане
Лек до умерен кръвоизлив от повърхностен мускул/без невровакуларно засягане и ставен кръвоизлив	>50%	200	Последващите дози се титрират въз основа на клиничното повлияване и с цел поддържане на целевата най-ниска активност на фактор VIII.	Прилага се на всеки 4 до 12 часа, като честотата може да се коригира въз основа на клиничното повлияване и измерената активност на фактор VIII.
Масивен умерен до тежък интрамускулен, ретроперитонеален, стомашно-чревен, вътречерепен кръвоизлив	>80%			