

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OBIZUR 500 Ü süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pulbriviaal sisaldab nominaalselt 500 ühikut antihemofiilset B-domeenita VIII faktorit (rDNA) sea aminohappelise järjestusega, alfasusoktokog.

OBIZUR sisaldab pärast lahustamist ligikaudu 500 Ü/ml alfasusoktokogi.

Aktiivsus (ühikutes) on määratud kindlaks üheetapilise hüübimisanalüüsiga (OSCA). OBIZUR'i spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 10 000 Ü/mg valgu kohta.

OBIZUR (antihemofiilne VIII faktor, rDNA (sea aminohappelise järjestusega) on puhastatud valk, mis koosneb 1448 aminohappest ja mille ligikaudne molekulmass on 175 kDa.

See on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil vastündinud hamstri neerurakkudes (BHK-rakkudes). BHK-rakke kultiveeritakse söötmes, mis sisaldab veise loote seerumit. Tootmisprotsessis ei kasutata inimese seerumit ega inimese valke ning preparaat ei sisalda teisi loomset päritolu materjale.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks viaal sisaldab 4,6 mg (198 mM) naatriumi 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber on valge.

Lahusti on selge ja värvitu.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Verejooksuepisoodide ravi VIII hüübimisfaktori vastaste antikehade poolt põhjustatud omandatud hemofiiliat põdevatel patsientidel.

OBIZUR on näidustatud täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

OBIZUR'iga ravi peab toimuma hemofiilia ravis kogenud arsti järelevalve all (vt lõik 4.4).

Ravi jälgimine

Ravim on manustamiseks ainult meditsiiniuasutuses. Vajalik on patsiendi veritsuse kliiniline jälgimine.

Manustatava annuse ja manustamissageduse täpsustamiseks on soovitatav ravikuuri ajal määrata VIII hüübimisfaktori sisaldus (vt lõik 4.4). Patsientide individuaalne ravivastus VIII faktorile võib erineda, mille tõttu on poolväärtusajad ja taastumine erinevad. Kehakaalul põhinev annus võib ala- või ülekaalulistel patsientidel vajada kohandada.

Ulatuslike kirurgiliste operatsioonide korral on väga oluline hoolikalt jälgida hüübivusnäitajaid (VIII faktori aktiivsus vereplasmas), et monitoorida asendusravi.

Kui *in vitro* kasutada patsiendi vereproovis VIII faktori aktiivsuse määramiseks tromboplastiini ajal (aPTT) põhinevat üheetapilist hüübivusanalüüsi, võivad analüüsis kasutatud aPTT reagent ja referentsstandard märkimisväärselt mõjutada VIII faktori aktiivsust. Lisaks võivad Ph. Eur. andmetel aPTT põhineval üheetapilisel hüübivusanalüüsil ja kromogeensel analüüsil saadud tulemused oluliselt lahkned. See on eriti oluline laboratooriumi ja/või analüüsis kasutatavate reagentide vahetamisel.

Annustamine

OBIZUR'i annus, manustamise sagedus ja ravi kestus olenevad verejooksuepisoodi kohast, ulatusest ja raskusastmest, sihtmärgiks oleva VIII faktori aktiivsusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

Manustatud VIII faktori ühikute arvu väljendatakse ühikutes (Ü), mis on tuletatud kohapealsest standardist, mis põhineb kehtival Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) standardil VIII faktorit sisaldavate ravimite kohta.

VIII faktori ühe ühiku (Ü) aktiivsus vastab inimese normaalplasmas ühes ml-s sisalduva VIII faktori aktiivsusele.

Soovitatav algannus on 200 Ü/kg kehakaalu kohta, mis manustatakse veenisiseselt (vt lõik 6.6).

Patsiendile vajalik OBIZUR'i esimene annus arvutatakse välja järgmise valemi abil:

$$\text{esimene annus (Ü/kg)} \div \text{ravimi tugevus (Ü/viaal)} \times \text{kehakaal (kg)} = \text{viaalide arv}$$

Nt 70 kg kaaluva patsiendi esimese annuse jaoks vajalike viaalide arvu arvutatakse järgmiselt:

$$200 \text{ Ü/kg} \div 500 \text{ Ü/viaal} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ viaali}$$

Jälgige VIII faktori aktiivsust ja kliinilist seisundit 30 minutit pärast esimest süstimist ja 3 tundi pärast OBIZUR'i manustamist.

Jälgige VIII faktori aktiivsust 30 minutit enne ja pärast iga järgneva annuse manustamist ning vaadake VIII faktori soovituslikku eesmärkväärtuse madalamat taset allolevast tabelist.

Soovitatav on kasutada VIII faktori üheetapilist hüübimisanalüüsi, sest seda on kasutatud OBIZUR'i tugevuse ja keskmise paranemismäära määramiseks (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Annus ja manustamise sagedus tuleb määrata lähtuvalt VIII faktori aktiivsuse (mida tuleb hoida soovituslikes piirides) tulemustest ning saavutatud kliinilisest ravivastusest.

Kui rpFVIII vastaste antikehade testimine on algtasemel negatiivne, siis ravi algannusena võib kasutada väiksemat annust kui soovitatud 200 Ü/kg. Kliinilist ravivastust tuleb hoolikalt jälgida, sest väiksema annuse kui 200 Ü/kg kasutamist on seostatud ravimi efektiivsuse puudumisega (vt lõik 4.4).

Efektiivsuse ja ohutuse andmed omandatud hemofiiliaga patsientide kohta on piiratud (vt lõik 5.1).

Esialgne faas

Verejooksu tüüp	VIII faktori aktiivsuse madalaim eesmärkväärtus (Ü/dl või % normaalväärtusest)	Esimene annus (Ü/kg)	Järgnev annus	Järgneva annuse manustamise sagedus ja kestus
Kerge ja mõõdukas pindmine lihaste/ mitteneurovaskulaarne kahjustus ja liigeste verejooks	> 50%	200	Tiitrige järgnevaid annuseid olenevalt kliinilisest ravivastusest, et säilitada VIII faktori aktiivsuse madalaim eesmärkväärtus	Manustage annust iga 4 kuni 12 tunni tagant. Manustamise sagedust võib kohandada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja mõõdetud VIII faktori aktiivsusest
Ulatuslik mõõdukas kuni raske intramuskulaarne, retroperitoneaalne, gastrointestinaalne, intrakraniaalne verejooks	> 80%			

Paranemise faas

Kui verejooks reageerib ravimile, mis juhtub tavaliselt esimese 24 tunni jooksul, jätkake OBIZUR'i manustamist annuses, mis säilitab VIII faktori aktiivsuse tasemel 30...40%, kuni verejooks on kontrolli alla saadud. Maksimaalne vere VIII faktori aktiivsus ei tohi ületada 200%.

Ravi kestus sõltub kliinilisest vajadusest.

Lapsed

OBIRUZ'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aastat, kellel on omandatud hemofiilia, ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Kogu valmistatud OBIZUR'i lahus tuleb manustada kiirusega 1 kuni 2 ml minutis.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, hamstri valkude või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Inhibiitoritega kaasasündinud A-hemofiilia (*Congenital Haemophilia A with Inhibitors*, CHAWI) (vt lõik 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Annustamine

Soovitavast 200 Ü/kg algannusest väiksema annuse kasutamist on seostatud ravimi efektiivsuse puudumisega (vt lõik 4.2).

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

OBIZUR'i kasutamisel võivad esineda allergilised ülitundlikkusreaktsioonid. Ravim sisaldab väga väikeses koguses hamstri valke.

Ülitundlikkuse sümptomite avaldumisel tuleb soovitada patsientidel ravimpreparaadi kasutamine kohe katkestada ja arsti poole pöörduda. Patsienti tuleb informeerida allergiliste reaktsioonide varajastest sümptomitest, nagu lööve, kogu keha urtikaaria, pitsitustunne rinnus, hingeldus, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb rakendada šoki standardset meditsiinilist ravi.

Inhibiitorid

Soovitatav on enne OBIZUR'iga ravi alustamist analüüsida rFVIII vastaste antikehade olemasolu. Ravi võib alustada enne analüüsitulemuse teadasaamist arsti otsusel. Raviotsuste tegemist võib toetada ka VIII faktori sisalduse jälgimine. Enne ja pärast OBIZUR'iga kokkupuudet tuvastati sea VIII faktori vastased inhibeervad antikehad (mõõtmiseks kasutati Bethesda analüüsi Nijmegeni variatsiooni modifikatsiooni). Ravimi efektiivsuse puudumine võib olla tingitud OBIZUR'i kasutamisega seotud inhibeervate antikehade tekkest. Esimesel visiidil registreeriti inhibiitori tiitreid kuni 29 Bethesda ühikut, samas reageerisid patsiendid OBIZUR'ile positiivselt. Ravimisel on soovitatav lähtuda kliinilisest vajadusest, mitte Bethesda analüüsiga tuvastatud inhibeervatest antikehadest.

Koos inimese VIII faktori ja/või sea VIII faktori inhibiitorite tõusuga on täheldatud anamnestilisi reaktsioone ka patsientidel, keda on ravitud OBIZUR'iga. Anamnestilised tõusud võivad kaasa tuua efektiivsuse puudumise. OBIZUR'i raviga seotud inhibeervate antikehade kahtluse korral tuleb kaaluda muude ravivõimaluste kasutamist.

Puuduvad kliinilised andmed inhibeervate antikehade tekke kohta OBIZUR'i korduva manustamise korral. Seega tuleb OBIZUR'i manustada ainult siis, kui seda peetakse kliiniliselt vajalikuks. Ulatuslik purpura nahal ei pruugi vajada tingimata ravi.

OBIZUR on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hamstripoja neerurakkudes. Hamstripoja neerurakkude valgu antikehasid ei tuvastatud patsientidel pärast kokkupuudet OBIZUR'iga.

Kardiovaskulaarsed sündmused

Kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga asendusravi kardiovaskulaarset riski suurendada.

Trombemboolilised sündmused

Kõrge ja püsiv VIII faktori aktiivsus veres võib suurendada trombembooliajuhtude riski. Kõige suurema riskiga patsiendid on varasema kardiovaskulaarse haigusega ja eakamad patsiendid.

Ravi jälgimine

VIII faktori aktiivsus, mis on kindlaks määratud kromogeense analüüsiga, on tavaliselt madalam kui VIII faktori aktiivsus, mis määratakse kindlaks üheetapilise hüübimisanalüüsiga. Seetõttu tuleb VIII faktori aktiivsust mõõta alati sama analüüsimeetodit kasutades. Soovitatav on kasutada VIII faktori üheetapilist hüübimisanalüüsi, sest seda on kasutatud OBIZUR'i tugevuse ja keskmise paranemismäära määramiseks (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Naatriumisaldus

OBIZUR sisaldab 4,6 mg naatriumi 1 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kohta ühes viaalis, mis on võrdne 0,23%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Ühe annuse kohta tuleb manustada mitu viaali.

Nt 70 kg kaaluvale patsiendile, kes kasutab soovitatavat annust 200 Ü/kg, tuleb manustada 28 viaali, mille tulemusel tarbitakse ühe raviannuse kohta 128,8 mg naatriumi. See on võrdne 6,44%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

OBIZUR'i koostoimete kohta teiste ravimpreparaatidega ei ole teateid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

OBIZUR'iga ei ole loomade reproduktsooniuuringuid tehtud. OBIZUR'i kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal ei ole andmeid. Seega tohib OBIZUR'i raseduse ja imetamise ajal kasutada vaid siis, kui see on selgesõnaliselt näidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

OBIZUR ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Esineda võib ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (sh angioödeemi, põletus- ja kipitustunnet süstekohal, külmavärinaid, punetust, kogu keha urtikaariat, peavalu, nõgestõbe, hüpotensiooni, letargiat, iiveldust, rahutust, tahhükardiat, pitsitustunnet rinnus, „sipelgate jooksmise” tunnet, oksendamist, hingeldust) ning need võivad lõppeda tõsise anafülaksiaga (sh šokiga) (vt lõik 4.4).

Omandatud hemofiiliaga patsientidel võivad sea VIII faktori vastu tekkida inhibeerivad antikehad. Inhibeerivad antikehad, sealhulgas anamnestilised reaktsioonid, võivad kaasa tuua ravi efektiivsuse puudumise.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool olev tabel on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja eelistatud terminite tasemete järgi. Kliinilises uuringus, kus uuriti OBIZUR'i omandatud hemofiilia korral, hinnati ohutust 29 täiskasvanud patsiendil. Üheksateistkümnelt patsiendil ei leitud uuringu alguses tuvastatavat ($< 0,6$ BÜ/ml) sea VIII faktori vastaste antikehade sisaldust. 19-st uuritavast kahesteistkümnelt ei tuvastatud pärast ravi lõppu sea VIII faktori vastaseid antikehi, viiel suurenes antikehade sisaldus ($\geq 0,6$ BÜ/ml) ja kahel uuringus osalejal ei analüüsitud proove pärast ravi lõppu ning seitsmel patsiendil tekkis anamnestiline reaktsioon, mille puhul inimese VIII faktori ja/või rekombinantse seajärjestusega VIII faktori vastaste antikehade sisaldus suurenes ≥ 10 BÜ.

Esinemissagedusi on hinnatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Uuringud	Positiivne test sea VIII faktori vastaste inhibeerivate antikehade suhtes (vt lõik 4.4).	Sage
Immuunsüsteemi häired	Anamnestiline reaktsioon	Väga sage

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

OBIZUR'i soovitatust suurema annuse mõju ei ole kirjeldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, hüübimisfaktorid, ATC-kood: B02BD14

Toimemehhanism

OBIZUR on rekombinantne B-domeenita sea aminohappelise järjestusega VIII faktor (alfasusoktokog). See on glükoproteiin.

Kohe pärast patsiendi vereringes vabanemist seondub VIII faktor von Willebrandi faktoriga (vWF). VIII faktori/ von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest molekulist (VIII faktor ja von Willebrandi faktor), millel on erinevad füsioloogilised funktsioonid. Aktiveeritud VIII faktor toimib aktiveeritud IX faktori kaasfaktorina, kiirendades X faktori konversiooni aktiveeritud X faktoriks, mis konverteerib lõppkokkuvõttes protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriiniks ja moodustub verehüüve.

Omandatud hemofiilia on harvaesinev veritsushaigus, mille puhul tekivad normaalsete VIII faktori geenidega patsientidel VIII faktori vastased inhibeerivad autoantikehad. Need autoantikehad neutraliseerivad inimese ringleva VIII faktori, tekitades seega VIII faktori defitsiidi. Inimese VIII faktori vastu suunatud ringlevate antikehade (inhibiitorite) ristreaktiivsus on OBIZUR'i suhtes vähene või puudub.

OBIZUR asendab ajutiselt inhibeeritud endogeense VIII faktori, mida on vaja efektiivse hemostaasi jaoks.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

OBIZUR'i ohutust ja efektiivsust raskete verejooksujuhtude ravis patsientidel, kes põevad omandatud hemofiiliat ja kellel esinevad inimese VIII faktori vastased autoimmuunsed inhibeerivad antikehad, uuriti prospektiivses mitterandomiseeritud avatud uuringus, milles osales 28 patsienti (18 valgenahalist, 6 mustanahalist ja 4 asiaati). Uuringus osalenud patsientidel oli eluohtlik ja/või jäset ohustav verejooks, mis nõudis haiglaravi.

Kõik esmased verejooksuepisoodid andsid 24 tundi pärast esimese annuse manustamist positiivse ravivastuse, mida hindas peamine uurija. Positiivseks ravivastuseks loeti verejooksu peatumist või vähenemist ning kliinilist paranemist või eelnevalt kindlaks määratud eesmärkväärtust ületavat VIII faktori aktiivsust.

Positiivne ravivastus saavutati 95% (19/20) patsientidest, kelle seisundit hinnati 8 tunni möödudes, ja 100% (18/18) patsientidest 16 tunni möödudes. Peale ravivastuse määras ravi üldise efektiivsuse kindlaks uurija lähtuvalt oma suutlikkusest ravi katkestada või OBIZUR'i annust ja/või annustamissagedust vähendada. Kokku 24 patsiendil 28-st (86%) allus esialgne verejooksuepisood edukalt ravile. Nendest patsientidest, kellele manustati OBIZUR'i esimese tasandi ravimina ehk kes ei olnud vahetult enne esimest OBIZUR'iga ravi antihemorraagilisi aineid kasutanud, oli ravi edukas 16 patsiendil 17-st (94%). Üksteist patsienti olid saanud enne esimest ravi OBIZUR'iga

antihemorraagilisi ained (nt rFVIIa, aktiveeritud protrombiinikompleksi kontsentratsioon, traneksaamhape). Neist 11 patsiendist kaheksa ravi oli edukas (73%).

Mediaanne annus süsti kohta esmase verejooksu edukaks ravimiseks oli 133 Ü/kg ja koguannuse mediaan oli 6-päevase mediaani puhul 1523 Ü/kg. Päevaste infusioonide mediaanne arv patsiendi kohta oli 1,76 (vahemik: 0,2...5,6). Esimese 24 tunni jooksul kasutati kliinilises uuringus koguannust mediaaniga 493 Ü/kg, nii et infusioonide mediaan oli 3. Kui ravi oli vajalik rohkem kui 24 tunni jooksul, kasutati verejooksuepisoodi kontrolli alla saamiseks koguannust mediaaniga 1050 Ü/kg, nii et infusioonide mediaan oli 10,5 (mediaanne annus 100 Ü/kg).

Omandatud hemofiiliaga patsientidel läbiviidud OBIZUR'i kliinilise uuringu käigus hinnati ohutust 29 täiskasvanud patsiendil. Üheksateistkümnel patsiendil ei olnud uuringu alguses tuvastatavat ($< 0,6$ BÜ/ml) sea VIII faktori vastaste antikehade sisaldust. 19-st uuritavast kaheistkümnel ei tuvastatud pärast ravi lõppu sea VIII faktori vastaseid antikehi, viiel suurenes antikehade sisaldus ($\geq 0,6$ BÜ/ml) ja kahel uuringus osalejal ei analüüsitud proove pärast ravi lõppu ning seitsmel patsiendil tekkis anamnestiline reaktsioon, mille puhul inimese VIII faktori ja/või rekombinantse seajärjestusega VIII faktori vastaste antikehade sisaldus suurenes ≥ 10 BÜ.

OBIZUR'i kliinilises uuringus VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega kaasasündinud A-hemofiilia patsientidel, kellele tehti operatsioon, esines 8-st ohutusanalüüsis hinnatud täiskasvanutest patsientidest 5 anamnestilisi reaktsioone.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama OBIZUR'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta omandatud hemofiilia ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimipreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimipreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimipreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tabelis 1 on toodud omandatud hemofiiliat põdevalt 5 patsiendilt saadud farmakokineetilised andmed, mille kogumise ajal verejooksu ei esinenud.

Tabel 1: individuaalsed farmakokineetilised andmed VIII faktori aktiivsuse kohta pärast OBIZUR'i viimase annuse manustamist omandatud hemofiiliat põdevale 5 patsiendile. Patsientidel ei esinenud andmete kogumise ajal verejooksu. VIII faktori aktiivsust hinnati üheetapilise hüübimisanalüüsiga.

Patsient	Annus (Ü)	Annus (Ü/kg)	Ravieelne inimese FVIII aktiivsus (%)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	A_{max} (%)	AUC_{0-t} (%t)	$AUC_{0-\infty}$ (%t)
1	5 000	76,7	89	17	0,42	213	3 124	4 988
2	2 934	30,0	18	4,6	0,42	100	694	712
3	7 540	144,2	3	5,3	0,45	74	473	492
4	9 720	206,8	0	1,8	0,50	53	122	135
5	10 000	133,3	N/A	4,2	0,75	178	1 583	1 686

A_{max} = maksimaalne täheldatud aktiivsus (%); AUC_{0-t} = kontsentratsiooni-ajakõvera alune pindala ajavahemikus 0 kuni viimase mõõdetava kontsentratsioonini; $AUC_{0-\infty}$ = kontsentratsiooni-ajakõvera alune pindala alates 0-st, mis on ekstrapoleeritud lõpmatusse; $t_{1/2}$ = lõplik poolväärtusaeg; T_{max} = maksimaalse täheldatud aktiivsuse (%) aeg, N/A = ei ole saadaval.

Üheetapilise hüübimisanalüüsiga mõõdetud keskmine paranemismäär pärast esimest annust 200 Ü/kg oli $1,06 \pm 0,75$ Ü/ml Ü/kg kohta (vahemik 0,10...2,61).

Kuigi VIII faktori kromogeense analüüsiga määratud aktiivsus on tavaliselt madalam kui VIII faktori üheetapilise hüübimisanalüüsiga määratud aktiivsus, oli kliinilises uuringus OBI-1-301 VIII faktori infusioonijärgne aktiivsus omandatud hemofiilia puhul kõrgem siis, kui see määrati kromogeense analüüsiga, mitte üheetapilise hüübimisanalüüsiga määrares (vt lõik 4.4).

OBIZUR'i vastaste inhibeerivate antikehade mõõtmiseks kasutati Bethesda analüüsimeetodi Nijmegeni variatsiooni modifikatsiooni. Farmakokineetilises analüüsis osalenutest kolmel patsiendil oli enne ravi alustamist tuvastatav sea VIII faktori vastane inhibiitori tiiter ($\geq 0,6$ Bethesda ühikut (BÜ)/ml). Kolmel patsiendil viiest ei tuvastatud pärast ravi sea VIII faktori vastaseid tiitreid (viimase teatatud tulemuse kohaselt $< 0,6$ BÜ/ml), kahel patsiendil oli tuvastatav sea VIII faktori vastane tiiter ($\geq 0,6$ BÜ/ml).

OBIZUR'i keskmine poolväärtusaeg oli üheksal hinnatud patsiendil verejooksul ajal (ligikaudu) 10 tundi (vahemikus 2,6 kuni 28,6 tundi).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse või korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Samas täheldati korduvtoksilisuse uuringute käigus ahvidel, kellele manustati intravenoosselt OBIZUR'i annustes 75, 225 ja 750 Ü/kg ööpäevas, glomerulopaatia esinemissageduse ja raskusastme suurenemist aja jooksul.

OBIZUR'iga ei ole loomade reproduktsooniuuringuid tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Polüsorbaat 80

Naatriumkloriid

Kaltsiumkloriidihüdraat

Sahharoos

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Naatriumtsitraat

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb ära kasutada kohe või kuni 3 tunni jooksul pärast lahuse manustamiskõlblikuks muutmist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$... $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OBIZUR'i üks pakend sisaldab 1, 5 või 10 järgmist komponenti:

- pulbriviaalid (I tüüpi klaasist), millel on punnkork (FluroTec®-iga kaetud butüülkummi) ja eemaldatav tihend;
- süstlid (I tüüpi klaasist), millel on punnkork (bromobutüülkummist, mis on kontaktpinnal kaetud FluroTec® fooliumiga), bromobutüülkummiotsik ja *Luer-lock* adapter;
- sisemise plastogaga vedeliku ülekandevahend.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lahus selge, värvitu, ei sisalda võõrosakesi ja selle pH on 6,8...7,2. Puhverlahuse osmolaalsus jääb vahemikku 59 kuni 65 10% mOsm/kg H₂O.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaati tuleb enne manustamist tahkete osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollida. Osakesi sisaldavat või värvi muutnud lahust ei tohi manustada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ettevalmistamine

Enne lahuse manustamiskõlblikuks muutmist vajate:

- väljaarvutatud koguses pulbriviaale;
- samas koguses 1 ml lahusega süstleid ja steriilseid viaaliadaptreid;
- alkoholiga immutatud vatitampoone;
- suurt steriilset süstalt, mis mahutab lõplikku kogust manustamiskõlblikuks muudetud preparaati.

Allpool kirjeldatud protseduurid on OBIZUR'i üldised ettevalmistamise ja manustamiskõlblikuks muutmise juhised. Järgige järgmisi lahuse manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid iga lahustatava pulbriviaali puhul.

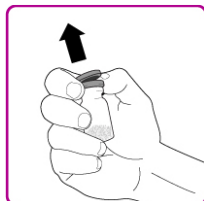
Manustamiskõlblikuks muutmise

Kasutage lahuse manustamiskõlblikuks muutmise protseduuri käigus aseptilist tehnikat.

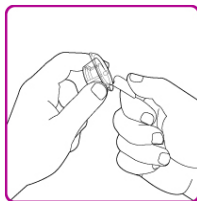
1. Laske OBIZUR'i pulbriviaalil ja lahustiga süstlil toatemperatuurini soojeneda.
2. Eemaldage OBIZUR'i pulbriviaalilt plastist kate (**joonis A**).
3. Pühkige kummist punnkorki alkoholiga immutatud vatitampooniga (ei ole kaasas) ja laske korgil enne kasutamist kuivada.
4. Tõmmake viaaliadaptri pakendilt kate ära (**joonis B**). Ärge puudutage viaaliadaptri keskosas olevat *Luer-lock* otsa. Ärge võtke viaaliadaptrit pakendist välja.
5. Asetage viaaliadaptri pakend puhtale pinnale, nii et *Luer-lock* on üles suunatud.
6. Tõmmake lahustiga süstli kaitsekork lahti (**joonis C**).
7. Hoidke viaaliadaptri pakendit tugevalt ja ühendage lahustiga süstel viaaliadaptri, surudes süstla otsa viaaliadaptri keskosas olevale *Luer-lock*-ile ja keerates seda päripäeva, kuni süstal on kindlalt paigas. Ärge liigselt keerake (**joonis D**).
8. Eemaldage plastist pakend (**joonis E**).
9. Asetage OBIZUR'i pulbriviaal puhtale, tasasele ja kõvale pinnale. Asetage viaaliadapter OBIZUR'i pulbriviaali kohale ja lükake viaaliadaptri filteroga tugevasti läbi OBIZUR'i pulbriviaali kummist ringi keskosa, kuni läbipaistev plastist kork fikseerub klõpsuga viaalile (**joonis F**).
10. Suruge kolbi aeglaselt alla, et süstida kogu lahusti süstlast OBIZUR'i pulbriviaali.

11. Keerutage OBIZUR'i pulbrivialli õrnalt (ringikujuliselt) ilma süstalt eemaldamata, kuni kogu pulber on täielikult lahustunud / lahus on manustamiskõlblik (**joonis G**). Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, veendumaks, et selles ei oleks tahkeid osakesi. Kui täheldate lahuses tahkeid osakesi või selle värv on muutunud, ärge lahust kasutage.
12. Hoidke ühe käega vialli ja vialliadaptrit ning võtke teise käega kindlalt kinni süstli silindrist ja keerake lahustiga süstal vastupäeva vialliadaptri küljest lahti (**joonis H**).
13. Kasutage OBIZUR'i kohe või 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist, kui seda säilitatakse toatemperatuuril.

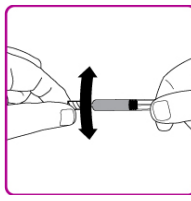
Joonis A



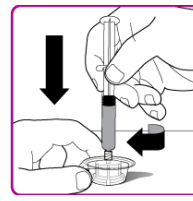
Joonis B



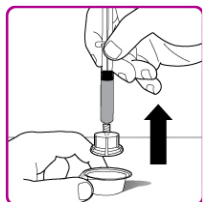
Joonis C



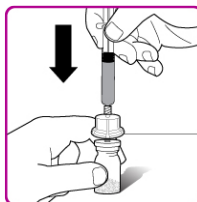
Joonis D



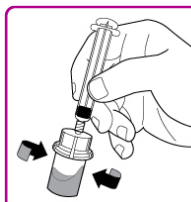
Joonis E



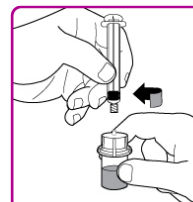
Joonis F



Joonis G



Joonis H



Manustamine

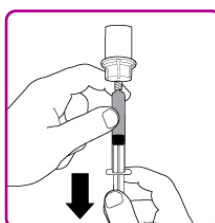
Ainult intravenoosseks süstimiseks.

- Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud OBIZUR'i lahust enne manustamist visuaalselt tahkete osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu. Ärge manustage preparaati, kui täheldate selles tahkeid osakesi või värvuse muutust.
- Ärge manustage OBIZUR'i teiste süstitavate ravimpreparaatidega samas voolikus või konteineris.

Manustage ravimit, kasutades aseptilist tehnikat järgmise protseduuri kohaselt.

1. Kui kõik viallid on manustamiskõlblikuks muudetud, ühendage suur süstal vialliadaptriga, surudes süstla otsa õrnalt vialliadaptri keskosas olevale *Luer-lock*'ile ja keerates päripäeva, kuni süstal on kindlalt paigas.
2. Keerake viall teistpidi, suruge süstlas olev õhk vialli ja tõmmake manustamiskõlblikuks muudetud OBIZUR süstlasse (**joonis I**).
3. Keerake suur süstal vastupäeva vialliadaptri küljest lahti ja korrake seda toimingut kõigi manustamiskõlblikuks muudetud OBIZUR'i viallide puhul, kuni kogu manustatav maht on saavutatud.
4. Manustage manustamiskõlblikuks muudetud OBIZUR'i intravenoosselt kiirusega 1...2 ml minutis.

Joonis I



7. MÜÜGILOA HOIDJA

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viin
AUSTRIA
medinfoEMA@takeda.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. november 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Rentschler Biopharma Inc.
Baxter Milford
27 Maple Street
Milford
MA 01757
USA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viin
Austria

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne OBIZUR'i kasutamiseks vabastamist peab müügiloa hoidja igas liikmesriigis siseriikliku pädeva asutusega kokku leppima koolitusprogrammi sisu ja vormingus, sh teabekanalid, jaotusviisi ja kõik muud programmi aspektid.

Koolitusprogrammi eesmärk on minimeerida annustamisvigade riski.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus OBIZUR'i turustatakse, saavad kõik tervishoiutöötajatel, kes eeldatavasti hakkavad OBIZUR'i kasutama / välja kirjutama, järgmise koolituspaketi:

- arsti koolitusmaterjal.

Arsti koolitusmaterjal peab sisaldama järgmist:

- toote omaduste kokkuvõte;
- tervishoiutöötajate koolitusmaterjal.

Tervishoiutöötajate koolitusmaterjal peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- tervishoiutöötaja voldik, mis hõlmab üksikasjalikku arvutust vajalike viaalide arvu kohta näiteks 70 kg kaaluvale patsiendile;
- veebivideo nõutud arvutuse ja ravimi manustamise põhjalikumaks selgitamiseks.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Selleks, et tagada OBIZUR'i ohutuse ja tõhususe piisav jälgimine verejooksu episoodide ravis patsientidel, kellel on VIII faktori vastastest antikehadest põhjustatud omandatud hemofiilia, peab müügiloa hoidja esitama kord aastas mis tahes uut teavet OBIZUR'i ohutuse ja tõhususe kohta.	Iga aasta uuestihindamise käigus

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OBIZUR 500 Ü süstelahuse pulber ja lahusti
alfasusoktokog

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml lahust sisaldab pärast manustamiskõlblikuks muutmist ligikaudu 500 Ü antihemofiilset VIII faktorit (rekombinantne), sea genoomi järjestusega, alfasusoktokogi.

3. ABIAINED

Abiained:
polüsorbaat 80
naatriumkloriid
kaltsiumkloriidihüdraat
sahharoos
trometamool
trometamoolvesinikkloriid
naatriumtsitraat
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

Üks, viis, kümme viaal(i)
Üks, viis, kümme lahustiga süstel(süstlit)
Üks, viis, kümme viaaliadapter(viaaliadapterit)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

Mitte lasta külmuda.

Kasutage ravimit kohe või 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH

1221 Viin

AUSTRIA

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
PULBRIVIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

OBIZUR 500 Ü süstelahuse pulber
alfasusoktokog
IV

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 Ü

6. MUU

Baxalta logo

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTLI LAHUSTI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

OBIZUR lahusti
süstevesi

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile. OBIZUR on ainult haiglas kasutamiseks ja manustatav ainult tervishoiuteenuse osutaja poolt.

OBIZUR 500 Ü süstelahuse pulber ja lahusti
alfasusoktokog

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on OBIZUR ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile OBIZUR'i manustatakse
3. Kuidas OBIZUR'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas OBIZUR'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on OBIZUR ja milleks seda kasutatakse

OBIZUR sisaldab toimeainena alfasusoktokogi, antihemofiilset VIII faktorit (sea aminohappelise järjestusega). VIII faktor on vajalik vere hüübimiseks ja verejooksude peatamiseks. Patsientidel, kellel on omandatud hemofiilia, ei toimi VIII faktor õigesti, kuna patsiendil on tekkinud tema enda VIII faktori vastased antikehad, mis neutraliseerivad vere hüübimisfaktorit.

OBIZUR'i kasutatakse verejooksuepisoodide raviks täiskasvanutel, kes põevad omandatud hemofiiliat (veritsushaigus, mille põhjuseks on VIII faktori aktiivsuse puudumine tekkinud antikehade tõttu). Nende antikehade neutraliseeriv toime OBIZUR'i suhtes on väiksem kui inimese VIII faktori suhtes.

OBIZUR taastab VIII faktori puuduva aktiivsuse ja aitab verel verejooksukohas hüübida.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile OBIZUR'i manustatakse

Ravim on mõeldud ainult meditsiinasutuses manustamiseks. Vajalik on patsiendi verejooksu kliiniline jälgimine.

OBIZUR'i ei tohi teile manustada:

- kui olete alfasusoktokogi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete hamstri valkude (neid võib sattuda tootmisprotsessi käigus väga väikeses koguses OBIZUR'i) suhtes allergiline.
- kui teil on inhibiitoritega kaasasündinud A-hemofiilia.

Kui te ei ole kindel, pidage enne, kui teile seda ravimit manustatakse, nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teile OBIZUR'i manustatakse, pidage nõu oma arstiga.

Ülitundlikkus

On harvaesinev võimalus, et teil tekib OBIZUR'i suhtes allergiline reaktsioon. Peate olema teadlik allergiliste reaktsioonide varajastest sümptomitest (teavet sümptomite kohta: vt lõik 4). Kui ilmneb mõni nendest sümptomitest, tuleb süstimine peatada. Rasked sümptomid, nagu hingamisraskus ja (peaaegu) minestamine, vajavad haiglas erakorralist ravi.

Inhibiitorid

Teie arst võib kontrollida, kas teil on sea VIII faktori suhtes inhibeerivaid antikehi ja jälgida nende antikehade sisalduse suurenemist.

Arst kontrollib VIII faktori hulka teie veres veendumaks, et teile manustatakse piisavalt faktor VIII. Arst kontrollib ka seda, kas verejooks allub piisavalt ravile.

Kardiovaskulaarsed sündmused

Rääkige oma arstiga, kui teil praegu on või on varem esinenud südameveresoonkonna haigusi või kui teil on teadaolev tromboosirisk (normaalses veresoonkonnas tekkivate verehüüvete põhjustatud haigused), kuna trombemboolsete haiguste tekkevõimalust vere kõrge ja püsiva VIII faktori taseme korral ei saa välistada.

Lapsed ja noorukid

OBIZUR'i kasutamise kohta lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta andmed puuduvad.

Muud ravimid ja OBIZUR

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. OBIZUR'i koostoimed teiste ravimitega ei ole teada.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

OBIZUR'il ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

OBIZUR sisaldab naatriumi

Manustamiskõlblikuks muudetud ravim sisaldab 4,6 mg naatriumi ühes milliliitris, mis on võrdne 0,23%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Ühe annuse kohta tuleb manustada mitu viaali.

Rääkige arstiga, kui olete naatriumi tarbimist piiraval dieedil.

3. Kuidas OBIZUR'i manustatakse

Ravi OBIZUR'iga viiakse läbi hemofiiliat (veritsushaigusi) põdevate patsientide ravis kogenud arsti juhendamisel.

Arst arvutab välja OBIZUR'i annuse (ühikutes või Ü-des) olenevalt teie seisundist ja kehakaalust. Manustamise sagedus ja kestus sõltuvad sellest, kui hästi OBIZUR teie jaoks toimib. Tavaliselt on asendusravi OBIZUR'iga ajutine ravi, kuni verejooks taandub või teie enda VIII faktori vastased antikehad on hävitatud.

OBIZUR'i ravi ajal jälgib arst teie antikehade sisaldust.

Soovitatav esimene annus on 200 Ü/kg kehakaalu kohta, manustatuna intravenoosse süstena.

Arst mõõdab regulaarselt teie VIII faktori aktiivsust, et määrata OBIZUR'i järgmine annus ja manustamise sagedus.

Verejooks reageerib tavaliselt ravimile esimese 24 tunni jooksul. Arst võib OBIZUR'i annust ja ravi kestust muuta, kuniks verejooks on peatunud.
Kogu valmistatud OBIZUR'i lahus tuleb manustada kiirusega 1 kuni 2 ml minutis.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Raskete ja ootamatute allergiliste reaktsioonide ilmnemisel tuleb süstimine kohe katkestada. Peate otsekohe oma arstiga ühendust võtma, kui teil on mõni järgmistest varajastest sümptomitest:

- huulte ja keele turse;
- põletus- ja kipitustunne süstekohal;
- külmavärinad, punetus;
- lööve, üldine sügelus;
- peavalu, madal vererõhk;
- letargia, iiveldus, rahutus;
- kiire pulss, pitsitustunne rinnus;
- kihelus, oksendamine;
- hingeldus.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- ravimivastaste antikehade teke ja olemasolevate antikehade sisalduse suurenemine, mille tagajärjel tekib efektiivsuse puudumine koos jätkuva verejooksuga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas OBIZUR'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, viaalil ja süstlil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Kasutage manustamiskõlblikuks muudetud lahust kohe või kuni 3 tunni jooksul pärast pulbri täielikku lahustumist.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist peab lahus olema selge ja värvitu.

Ärge manustage preparaati, kui täheldate selles tahkeid osakesi või värvuse muutust.

Kuna seda ravimit kasutatakse haiglaravil viibimisel, siis vastutab haiglapersonal ravimi nõuetekohase säilitamise eest enne kasutamist ja kasutamise ajal ning nõuetekohase kõrvaldamise eest.

Nimi ja partii number

On rangelt soovitatav, et meditsiinitöötaja paneb iga kord OBIZUR'i manustamisel ravimi nime ja partii numbri kirja, et ravi ja ravimipartiid oleks võimalik seostada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida OBIZUR sisaldab

- Toimeaine on alfasusoktokog (hemofiiliaavastane faktor VIII (sea genoomi järjestus), mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogiaga). Iga pulbrivial sisaldab 500 Ü alfasusoktokogi.
- Teised pulbri koostisosad on polüsorbaat 80, naatriumkloriid (vt ka lõik 2), kaltsiumkloriidihüdraat, sahharoos, trometamool, trometamoolvesinikkloriid, naatriumtsitraat.
- Lahustiks on 1 ml süstevett.

Kuidas OBIZUR välja näeb ja pakendi sisu

Üks pakend sisaldab 1, 5 või 10 järgmist komponenti:

- OBIZUR 500 Ü valge sõmer pulber klaasist vialis, millel on butüülkummist punnkork kaetud FlutoTec®-ga ja eemaldatav kate;
- 1 ml süsteveega klaasist süstel, millel on bromobutüülkummist punnkork, mis on kaetud kontaktpinnal FluroTec® fooliumiga, bromobutüülkummiotsik ja Luer-lock adapter;
- sisemise plastogaga vedeliku ülekandevahend.

Müügiloa hoidja

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viin
Austria

Tootja

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viin
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Ελλάδα

Takeda Ελλάς 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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloo erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.
Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

ETTEVALMISTAMISE JA MANUSTAMISE JUHEND

Ettevalmistamine

Enne lahuse manustamiskõlblikuks muutmist vajate:

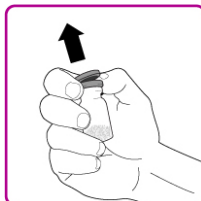
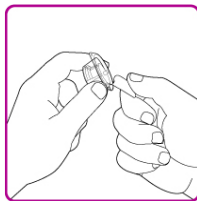
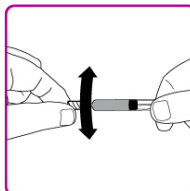
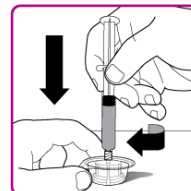
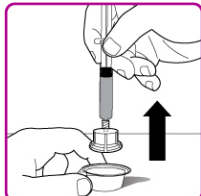
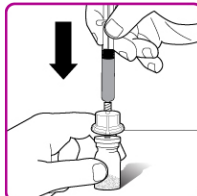
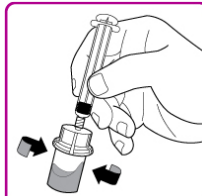
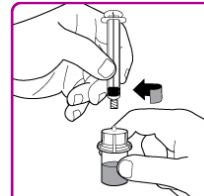
- väljaarvutatud koguses pulbriviaale;
- samas koguses 1 ml lahustiga süstleid ja steriilseid viaaliadaptreid;
- alkoholiga immutatud vatitampoone;
- suurt steriilset süstalt, mis mahutab lõplikku kogust manustamiskõlblikuks muudetud preparaati.

Allpool kirjeldatud protseduurid on OBIZUR'i üldised ettevalmistamise ja manustamiskõlblikuks muutmise juhised. Järgige järgmisi lahuse manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid iga manustamiskõlblikuks muudetava pulbriviaali puhul.

Manustamiskõlblikuks muutmine

Kasutage lahuse manustamiskõlblikuks muutmise protseduuri käigus aseptilist tehnikat.

1. Laske OBIZUR'i pulbriviaalil ja lahustiga süstlil toatemperatuurini soojeneda.
2. Eemaldage OBIZUR'i pulbriviaalilt plastist kate (**joonis A**).
3. Pühkige kummist punnkorki alkoholiga immutatud vatitampooniga (ei ole kaasas) ja laske korgil enne kasutamist kuivada.
4. Tõmmake viaaliadaptri pakendilt kate ära (**joonis B**). Ärge puudutage viaaliadaptri keskosas olevat *Luer-lock* otsa. Ärge võtke viaaliadaptrit pakendist välja.
5. Asetage viaaliadaptri pakend puhtale pinnale, nii et *Luer-lock* on üles suunatud.
6. Tõmmake lahustiga süstli kaitsekork lahti (**joonis C**).
7. Hoidke viaaliadaptri pakendit tugevalt ja ühendage lahustiga süstel viaaliadaptriga, surudes süstla otsa viaaliadaptri keskosas olevale *Luer-lock*'ile ja keerates seda päripäeva, kuni süstal on kindlalt paigas. Ärge liigselt keerake (**joonis D**).
8. Eemaldage plastist pakend (**joonis E**).
9. Asetage OBIZUR'i pulbriviaal puhtale, tasasele ja kõvale pinnale. Asetage viaaliadapter OBIZUR'i pulbriviaali kohale ja lükake viaaliadaptri filteroga tugevasti läbi OBIZUR'i pulbriviaali kummist ringi keskosa, kuni läbipaistev plastist kork fikseerub klõpsuga viaalile (**joonis F**).
10. Suruge kolbi aeglaselt alla, et süstida kogu lahusti süstlast OBIZUR'i pulbriviaali.
11. Keerutage OBIZUR'i pulbriviaali õrnalt (ringikujuliselt) ilma süstalt eemaldamata, kuni kogu pulber on täielikult lahustunud / lahus on manustamiskõlblik (**joonis G**). Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, veendumaks, et selles poleks tahkeid osakesi. Kui täheldate lahuses tahkeid osakesi või selle värv on muutunud, ärge lahust kasutage.
12. Hoidke ühe käega pulbriviaali ja viaaliadaptrit ning võtke teise käega kindlalt kinni süstli silindrist ja keerake lahustiga süstal vastupäeva viaaliadaptri küljest lahti (**joonis H**).
13. Kasutage OBIZUR'i kohe või 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist, kui seda säilitatakse toatemperatuuril.

Joonis A**Joonis B****Joonis C****Joonis D****Joonis E****Joonis F****Joonis G****Joonis H**

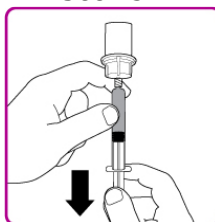
Manustamine

Ainult intravenoosseks süstimiseks.

- Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud OBIZUR'i lahust enne manustamist visuaalselt tahkete osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu. Ärge manustage preparaati, kui täheldate selles tahkeid osakesi või värvuse muutust.
- Ärge manustage OBIZUR'i teiste süstitavate ravimpreparaatidega samas voolikus või konteineris.

Manustage ravimit, kasutades aseptilist tehnikat järgmise protseduuri kohaselt.

1. Kui kõik viaalid on manustamiskõlblikuks muudetud, ühendage suur süstal viaaliadaptoriga, surudes süstla otsa õrnalt viaaliadaptri keskosas olevale *Luer-lock*'ile ja keerates päripäeva, kuni süstal on kindlalt paigas.
2. Keerake viaal teistpidi, suruge süstlas olev õhk viaali ja tõmmake manustamiskõlblikuks muudetud OBIZUR süstlasse (**joonis I**).
3. Keerake suur süstal vastupäeva viaaliadaptri küljest lahti ja korrake seda toimingut kõigi manustamiskõlblikuks muudetud OBIZUR'i viaalide puhul, kuni kogu manustatav maht on saavutatud.
4. Manustage manustamiskõlblikuks muudetud OBIZUR'i intravenoosselt kiirusega 1...2 ml minutis.

Joonis I

Patsiendile vajalik OBIZUR'i esimene annus arvutatakse välja järgmise valemi abil:

$$\text{esimene annus (Ü/kg)} \div \text{ravimi tugevus (Ü/viaal)} \times \text{kehakaal (kg)} = \text{viaalide arv}$$

Nt 70 kg kaaluva patsiendi esimese annuse jaoks vajalike viaalide arvu arvutatakse järgmiselt:

$$200 \text{ Ü/kg} \div 500 \text{ Ü/viaal} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ viaali}$$

Annustamine

Soovitav esimene annus on 200 Ü/kg kehakaalu kohta, manustatuna süstena.

Verejooksu tüüp	Sihtmärgiks oleva VIII faktori aktiivsuse madalaim eesmärgväärtus (Ü/dl või % normaalväärtusest)	Esimene annus (Ü/kg)	Järgnev annus	Järgneva annuse manustamise sagedus ja kestus
Kerge kuni mõõdukas pindmisest lihaste/ mitteneurovaskulaarsest kahjustusest tingitud verejooks ja liigete verejooks	> 50%	200	Tiitrige järgnevaid annuseid olenevalt kliinilisest ravivastusest, et säilitada VIII faktori aktiivsuse madalaim eesmärgväärtus	Manustage annust iga 4 kuni 12 tunni tagant. Manustamise sagedust võib kohandada olenevalt kliinilisest ravivastusest ja mõõdetud VIII faktori aktiivsusest
Ulatuslik mõõdukas kuni raske intramuskulaarne, retroperitoneaalne, gastrointestinaalne, intrakraniaalne verejooks	> 80%			