

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

OBIZUR 500 U prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 500 jedinica koagulacijskog faktora VIII (rDNA) s uklonjenom B-domenom, svinjske sekvence, susoktokoga alfa.

OBIZUR sadrži približno 500 U/ml susoktokoga alfa nakon rekonstitucije.

Potentnost (jedinice [engl. *units*, U]) se određuje korištenjem jednostupanjskog testa koagulacije (engl. *one-stage coagulation assay*, OSCA). Specifična aktivnost lijeka OBIZUR iznosi približno 10 000 U/mg proteina.

Susoktokog alfa (koagulacijski faktor VIII (rDNA), svinjska sekvenca) je pročišćeni protein s 1448 aminokiselina s približnom molekularnom masom od 175 kDa.

Proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA u bubrežnim stanicama mladunčadi kineskog hrčka (engl. *baby hamster kidney*, BHK). BHK stanice su kultivirane u mediju koji sadrži fetalni goveđi serum. U proizvodnom postupku ne koriste se ljudski serum ni proizvodi ljudskih proteina, niti bilo kakvi dodatni materijali životinjskog podrijetla.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 4,6 mg (198 mM) natrija po ml rekonstituirane otopine.

Jedna bočica sadrži 0,05 mg polisorbata 80 po ml rekonstituirane otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak je bijele boje.

Otopina je bistra i bezbojna.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje epizoda krvarenja u bolesnika sa stečenom hemofilijom prouzročenom protutijelima na faktor VIII.

OBIZUR je indiciran u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom OBIZUR treba biti pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju hemofilije (vidjeti dio 4.4).

Nadzor liječenja

Lijek je namijenjen samo za primjenu u hospitaliziranih bolesnika. Potrebno je kliničko praćenje krvarenja u bolesnika.

Tijekom liječenja savjetuje se odgovarajuće utvrđivanje razina faktora VIII radi određivanja doze koju je potrebno primijeniti i učestalosti ponovljenih infuzija (vidjeti dio 4.4). Odgovor pojedinačnih bolesnika na faktor VIII može biti različit što se očituje u različitom poluvijeku i stupnju poboljšanja (engl. *recovery*). Dozu utemeljenu na tjelesnoj težini možda će biti potrebno prilagoditi u bolesnika s premalom ili prekomjernom tjelesnom težinom.

Precizno praćenje nadomjesne terapije analizom koagulacije (aktivnosti faktora VIII u plazmi) ključno je osobito u slučaju velikih kirurških intervencija.

Pri upotrebi jednostupanjskog *in vitro* testa koagulacije utemeljenog na tromboplastinskom vremenu (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme [engl. *activated Partial Thromboplastin Time*, aPTT]) za određivanje aktivnosti faktora VIII u uzorcima krvi bolesnika, na rezultate aktivnosti faktora VIII u plazmi znatno mogu utjecati vrsta reagensa za aPTT te referentni standard koji se upotrebljava u testu. Može biti i znatnih razlika u rezultatima testa dobivenima jednostupanjskim testom koagulacije na temelju aPTT-a i kromogenog testa prema Europskoj farmakopeji. To je osobito važno pri promjeni laboratorija i/ili reagensa koji se upotrebljavaju u testovima.

Doziranje

Doza, učestalost i trajanje liječenja lijekom OBIZUR ovise o mjestu, opsegu i težini epizode krvarenja, ciljnoj aktivnosti faktora VIII, kao i o kliničkom stanju bolesnika.

Broj jedinica primijenjenog faktora VIII izražen je u jedinicama (U) koje potječu od internog standarda koji je kalibriran postojećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za lijekove koji sadrže faktor VIII. Jedna jedinica (U) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Preporučena početna doza je 200 U po kilogramu tjelesne težine, primijenjena intravenskom injekcijom (vidjeti dio 6.6).

Potrebna početna doza lijeka OBIZUR za bolesnika izračunava se korištenjem sljedeće formule:

$$\text{početna doza (U/kg)} \div \text{jačina lijeka (U/bočica)} \times \text{tjelesna težina (kg)} = \text{broj bočica}$$

Npr. za bolesnika od 70 kg broj bočica za početnu dozu izračunava se ovako:

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

Potrebno je pratiti aktivnost faktora VIII i kliničko stanje 30 minuta nakon prve injekcije i 3 sata nakon primjene lijeka OBIZUR.

Potrebno je pratiti aktivnost faktora VIII neposredno prije i 30 minuta nakon sljedećih doza i vidjeti tablicu u nastavku za preporučene najniže ciljne razine faktora VIII.

Preporučuje se jednostupanjski test koagulacije za faktor VIII jer se koristi za određivanje potentnosti lijeka OBIZUR i srednje vrijednosti stupnja poboljšanja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Doza i učestalost primjene moraju se temeljiti na rezultatima aktivnosti faktora VIII (potrebno je održavati unutar preporučenih granica) i o postignutom kliničkom odgovoru.

Ako je testiranje na anti-rpFVIII (engl. *anti-recombinant porcine factor VIII*) protutijela na početku negativno, kao početna doza liječenja može se upotrijebiti doza niža od preporučenih 200 U/kg. Klinički odgovor treba pomno pratiti jer je doziranje ispod 200 U/kg povezano s izostajanjem djelotvornosti (vidjeti dio 4.4).

Podaci o djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika sa stečenom hemofilijom su ograničeni (vidjeti dio 5.1).

Početna faza

Vrsta krvarenja	Najniža ciljna aktivnost faktora VIII (jedinice po dl ili % normale)	Početna doza (jedinica po kg)	Sljedeća doza	Učestalost i trajanje sljedećeg doziranja
Blago i umjereno krvarenje iz površinskog mišića / bez neurovaskularnog narušavanja i krvarenja u zglobovima	> 50 %	200	Titrirati sljedeće doze na temelju kliničkog odgovora i radi održavanja najniže ciljne aktivnosti faktora VIII	Dozu primijeniti svakih 4 do 12 sati, učestalost se može prilagoditi na temelju kliničkog odgovora i izmjerene aktivnosti faktora VIII
Značajno umjereno do teško intramuskularno, retroperitonealno, gastrointestinalno, intrakranijalno krvarenje	> 80 %			

Faza zacjeljivanja

Nakon odgovora na liječenje, obično unutar prvih 24 sata, nastavite primjenu lijeka OBIZUR dozom koja održava najnižu aktivnost faktora VIII pri 30 – 40 % dok krvarenje ne bude pod nadzorom. Maksimalna aktivnost faktora VIII u krvi ne smije premašiti 200 %.

Trajanje liječenja ovisi o kliničkoj procjeni.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka OBIZUR u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Ukupni volumen rekonstituiranog lijeka OBIZUR treba primjenjivati brzinom od 1 do 2 ml u minuti.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, proteine hrčka, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Kongenitalna hemofilija A s inhibitorima (engl. *congenital haemophilia A with inhibitors*, CHAWI) (vidjeti dio 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Doziranje

Početno doziranje niže od preporučenih 200 U/kg povezano je s izostajanjem djelotvornosti (vidjeti dio 4.2).

Preosjetljivost

Moguće su reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa na lijek OBIZUR. Lijek sadrži proteine hrčka u tragovima.

Bolesnike je potrebno upozoriti da u slučaju pojave simptoma preosjetljivosti odmah prestanu uzimati ovaj lijek te se obrate svom liječniku. Bolesnike treba obavijestiti o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući urtikariju, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsnoj koži, piskanje u plućima, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju šoka, mora se provesti standardno medicinsko liječenje šoka.

Inhibitori

Prije početka liječenja lijekom OBIZUR preporučuje se testiranje na anti-rpFVIII protutijela. Liječenje je prema odluci liječnika moguće započeti prije nego se dobiju rezultati ovog testa. Odluke o liječenju mogu se dalje potkrepljivati praćenjem razina faktora VIII. Inhibitorna protutijela (inhibitori) na svinjski faktor VIII (izmjerena korištenjem modifikacije Nijmegenove prilagodbe Bethesda testa) utvrđena su prije i nakon izlaganja lijeku OBIZUR. Uzrok izostanka djelotvornosti mogu biti inhibitorna protutijela na OBIZUR. Prije početka liječenja zabilježeni su titri inhibitora do 29 Bethesda jedinica (engl. *Bethesda Units*, BU), no bolesnici su pozitivno odgovorili na OBIZUR. Preporučuje se da liječenje temelji na kliničkoj procjeni, a ne na detekciji inhibitornih protutijela Bethesda testom.

Anamnestičke reakcije s porastom u inhibitorima ljudskog faktora VIII i/ili svinjskog faktora VIII također su prijavljene u bolesnika liječenim lijekom OBIZUR. Ti anamnestički porasti mogu dovesti do izostanka djelotvornosti. Ako se sumnja na takva inhibitorna protutijela na OBIZUR i postoji izostanak djelotvornost, razmotrite druge terapijske mogućnosti.

Nema kliničkih podataka o razvoju inhibitornih protutijela na OBIZUR nakon ponovljene primjene. Stoga se OBIZUR smije primjenjivati samo kada se smatra kliničkim neophodnim. Nije uvijek potrebno liječenje opsežne purpore na koži.

OBIZUR se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u bubrežnim stanicama mladunčadi kineskog hrčka. Protutijela na protein bubrežnih stanica mladunčadi kineskog hrčka nisu detektirana u bolesnika nakon izloženosti lijeku OBIZUR.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti, nadomjesna terapija faktorom VIII može povećati rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti.

Tromboembolijski događaji

Visoka i održana aktivnost faktora VIII u krvi može pogodovati tromboembolijskim događajima. Naročito postoji rizik kod osoba s postojećom kardiovaskularnom bolesti i starijih osoba.

Praćenje liječenja

Aktivnost faktora VIII određena kromogenim testom općenito je niža od aktivnosti faktora VIII koja se određuje jednostupanjskim testom koagulacije. Mjerenje aktivnosti faktora VIII u istog bolesnika mora se uvijek provoditi jednom te istom metodom. Jednostupanjski test se preporučuje zato što je korišten u određivanju potentnosti i srednje vrijednosti stupnja poboljšanja za lijek OBIZUR (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pomoćne tvari

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 4,6 mg natrija po 1 ml rekonstituirane otopine u jednoj bočici, što odgovara 0,23 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu. Za jednu dozu potrebno je uzeti više bočica.

Primjerice, za bolesnika od 70 kg koji upotrebljava preporučenu dozu od 200 U/kg potrebno je 28 bočica, što je jednako unosu 128,8 mg natrija po liječenju. To odgovara 6,44 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Sadržaj polisorbata

Ovaj lijek sadrži 0,05 mg polisorbata 80 u jednoj bočici, što odgovara 0,05 mg po ml rekonstituirane otopine. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu prijavljene interakcije lijeka OBIZUR s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s lijekom OBIZUR. Ne postoje iskustva s primjenom lijeka OBIZUR tijekom trudnoće i dojenja. Stoga tijekom trudnoće i dojenja OBIZUR treba primjenjivati isključivo ako je jasno indiciran.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

OBIZUR ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i probadanje na mjestu injiciranja, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, urtikariju, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsnoj koži, trnce, povraćanje, piskanje u plućima) moguće su i mogu uznapredovati do teške anafilaksije (uključujući šok) (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici sa stečenom hemofilijom mogu razviti inhibitorna protutijela na svinjski faktor VIII. Inhibitorna protutijela, uključujući anamnestičke reakcije, mogu uzrokovati izostanak djelotvornosti.

Tablični popis nuspojava

Tablica navedena u nastavku je u skladu s MedDRA klasifikacijom organskih sustava (klasifikacija organskih sustava [engl. *system organ class*, SOC] i razina preporučenog pojma). U kliničkom ispitivanju lijeka OBIZUR za stečenu hemofiliju, sigurnost je procijenjena u 29 odraslih bolesnika. U 19 ispitanika nije u početku utvrđen titar inhibitornih protutijela na svinjski faktor VIII (< 0,6 BU/ml). Od 19 ispitanika, dvanaestero ih nije imalo mjerljiv titar protutijela na svinjski faktor VIII poslije liječenja, petero ih je imalo povećanje titra ($\geq 0,6$ BU/ml), za dvoje uzorci poslije liječenja nisu analizirani, a sedmero ispitanika razvilo je anamnestičke reakcije s povišenjem inhibitora ljudskog faktora VIII i/ili rekombinantnog faktora VIII svinjske sekvence ≥ 10 BU.

Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	Anamnestička reakcija	Vrlo često
Pretrage	Pozitivan test na inhibitorna protutijela protiv svinjskog faktora VIII (vidjeti dio 4.4)	Često

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Učinci viših doza lijeka OBIZUR od preporučenih nisu utvrđeni.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, krvni koagulacijski faktori, ATK oznaka: B02BD14

Mehanizam djelovanja

OBIZUR je rekombinantni faktor VIII sa svinjskom sekvencom i uklonjenom B-domenom (susoktokog alfa). Radi se o glikoproteinu.

Odmah nakon otpuštanja u krvotok bolesnika, faktor VIII se veže na von Willebrandov faktor (vWF). Kompleks faktor VIII / von Willebrandov faktor sastoji se od dvije molekule (faktora VIII i von Willebrandovog faktora) koje imaju različite fiziološke funkcije. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, čime se pospješuje pretvorba faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin potom pretvara fibrinogen u fibrin što dovodi do stvaranja krvnog ugruška.

Stečena hemofilija je rijetki poremećaj krvarenja u kojem bolesnici s normalnim genima za faktor VIII razviju inhibitorna autoprotutijela usmjerena protiv faktora VIII. Ta autoprotutijela neutraliziraju ljudski faktor VIII u cirkulaciji, što rezultira nedostatkom dostupnog faktora VIII. Protutijela (inhibitori) u cirkulaciji usmjereni protiv ljudskog faktora VIII imaju minimalnu ili nikakvu unakrsnu reaktivnost na lijek OBIZUR.

OBIZUR privremeno zamjenjuje inhibirani endogeni faktor VIII koji je potreban za učinkovitu hemostazu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lijeka OBIZUR za liječenje ozbiljnih epizoda krvarenja u bolesnika sa stečenom hemofilijom s autoimunim inhibitornim protutijelima na ljudski faktor VIII ispitane su u prospektivnom, nerandomiziranom, otvorenom ispitivanju provedenom u 28 bolesnika (18 bijelaca, 6 crnaca, 4 azijata). Ispitivanje je uključivalo bolesnike koji su imali za život opasno krvarenje i/ili krvarenje uz opasnost od gubitka ekstremiteta koje je zahtijevalo hospitalizaciju.

Svi slučajevi početnih epizoda krvarenja imali su pozitivan odgovor na liječenje 24 sata nakon početne primjene doze prema procjeni glavnog ispitivača. Pozitivnim odgovorom smatra se prestanak ili smanjenje krvarenja, s kliničkim poboljšanjem ili s aktivnošću faktora VIII iznad unaprijed definiranog cilja.

Pozitivan odgovor zabilježen je u 95 % (19/20) bolesnika procijenjenih nakon 8 sati i 100 % (18/18) nakon 16 sati. Povrh odgovora na liječenje, ispitivač je utvrdio ukupni uspjeh liječenja na temelju bolesnikove mogućnosti prestanka uzimanja ili smanjivanja doze i/ili učestalosti primjene doze lijeka OBIZUR. Ukupno 24/28 (86 %) imalo je uspješnu kontrolu (prestanak) početne epizode krvarenja. Od tih bolesnika liječenih lijekom OBIZUR kao prvom linijom liječenja, definiranom kao odsutnost neposredne prethodne primjene lijekova protiv krvarenja prije prvog liječenja lijekom OBIZUR, kod 16/17 (94 %) zabilježen je konačan uspjeh liječenja. U jedanaest bolesnika zabilježeno je uzimanje lijekova protiv krvarenja (npr. rFVIIa, aktivirani koncentrat protrombinskog kompleksa, traneksamatna kiselina) prije prvog liječenja lijekom OBIZUR. Od tih 11 bolesnika, kod osam je liječenje konačno imalo uspjeha (73 %).

Medijan doze po injekciji za uspješno liječenje primarnog krvarenja bio je 133 U/kg, a medijan ukupne doze bio je 1523 U/kg za medijan od 6 dana. Medijan broja dnevnih infuzija po bolesniku bio je 1,76 (raspon: od 0,2 do 5,6). U početnom razdoblju od 24 sata, medijan ukupne doze od 493 U/kg korišten je u kliničkom ispitivanju s medijanom od 3 infuzije. Kada je liječenje bilo potrebno nakon 24 sata, za kontroliranje epizode krvarenja korišten je medijan ukupne doze od 1050 U/kg uz medijan od 10,5 infuzija (medijan doze 100 U/kg).

U kliničkom ispitivanju lijeka OBIZUR za stečenu hemofiliju sigurnost se mogla procijeniti u 29 odraslih pacijenata. Devetnaestero ispitanika nije u početku imalo mjerljiv titar inhibitornih protutijela na svinjski faktor VIII ($< 0,6$ BU/ml). Od 19 ispitanika, dvanaestero ih nije imalo mjerljiv titar protutijela na svinjski faktor VIII poslije liječenja, petero ih je imalo povećanje titra ($\geq 0,6$ BU/ml), za dvoje uzorci poslije liječenja nisu analizirani, a sedmero ispitanika razvilo je anamnestičke reakcije s porastom inhibitora ljudskog faktora VIII i/ili rekombinantnog faktora VIII svinjske sekvence ≥ 10 BU.

U kliničkom ispitivanju lijeka OBIZUR u bolesnika s kongenitalnom hemofilijom A s inhibitorima faktora VIII (CHAWI) koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu, od 8 odraslih bolesnika procijenjenih za analizu sigurnosti, ukupno 5 ispitanika imalo je anamnestičke reakcije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka OBIZUR u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju stečene hemofilije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički podaci prikupljeni od 5 bolesnika sa stečenom hemofilijom u stanju bez krvarenja prikazani su u tablici 1.

Tablica 1: Pojedinačni farmakokinetički podaci aktivnosti faktora VIII nakon primjene završne doze lijeka OBIZUR u 5 bolesnika sa stečenom hemofilijom. Bolesnici su bili u stanju bez krvarenja. Aktivnost faktora VIII izmjerena je jednostupanjskim testom koagulacije.								
Bolesnici	Doza (U)	Doza (U/kg)	Početna aktivnost 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	10 000	133,3	N/D	4,2	0,75	178	1583	1686

A_{max} = zabilježena maksimalna %-tna aktivnost; AUC_{0-t} = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme od vremena 0 do zadnje mjerljive koncentracije; $AUC_{0-\infty}$ = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme od vremena 0 ekstrapolirano u beskonačnost; $t_{1/2}$ = terminalni poluvijek; T_{max} = vrijeme zabilježene maksimalne %-tne aktivnosti, N/D= nije dostupno.

Srednja vrijednost stupnja poboljšanja nakon početne doze od 200 U/kg bila je $1,06 \pm 0,75$ U/ml po U/kg (raspon 0,10 – 2,61) izmjerena jednostupanjskim testom koagulacije.

Iako je aktivnost faktora VIII koja se određuje kromogenim testom općenito niža od aktivnosti faktora VIII koja se određuje jednostupanjskim testom koagulacije, aktivnosti faktora VIII nakon infuzije u bolesnika sa stečenom hemofilijom u kliničkom ispitivanju OBI-1-301 imale su tendenciju biti više kada su se određivale kromogenim testom u odnosu na jednostupanjski test koagulacije (vidjeti dio 4.4).

Inhibitorna protutijela na OBIZUR izmjerena su korištenjem modifikacije Nijmegenove prilagodbe Bethesda testa. Tri bolesnika uključena u farmakokinetičku analizu imala su mjerljiv titar inhibitornih protutijela na svinjski faktor VIII prije početka ispitivanja ($\geq 0,6$ Bethesda jedinica (BU)/ml). Tri od pet bolesnika nisu imala mjerljive titre protutijela na svinjski faktor VIII nakon liječenja ($< 0,6$ BU/ml na temelju zadnjeg zabilježenog rezultata); dva bolesnika imala su mjerljiv titar protutijela na svinjski faktor VIII ($\geq 0,6$ BU/ml).

Srednja vrijednost poluvijeka lijeka OBIZUR u devet bolesnika u stanju krvarenja kod kojih se vrijednost mogla ocijeniti bila je (oko) 10 sati (raspon od 2,6 do 28,6 sati).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, incidencija i težina glomerulopatije zabilježene u majmuna kojima je intravenski primijenjen OBIZUR u dozama od 75, 225 i 750 U/kg na dan povećavale su se tijekom vremena.

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s lijekom OBIZUR.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

Polisorbat 80 (E433)
Natrijev klorid
Kalcijev klorid dihidrat (E509)
Saharoza
Trometamol
Trometamolklorid
Natrijev citrat (E331)

Otapalo

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Rekonstituirana otopina treba se upotrijebiti odmah, a najkasnije 3 sata nakon rekonstitucije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje lijeka OBIZUR sadrži 1, 5 ili 10 svakog od sljedećeg:

- bočice (staklo tip I) s praškom zatvorene čepom (bromobutilna guma obložena fluoropolimernim filmom) i s *flip-off* kapičom
- napunjene štrcaljke (staklo tip I) s čepom (bromobutilna guma obložena fluoropolimernim filmom na kontaktnoj strani), bromobutilnim gumenim zatvaračem vrha i *Luer-lock* nastavkom
- uređaj za prijenos tekućine s ugrađenim plastičnim šiljkom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina je nakon rekonstitucije bistra, bezbojna, bez vidljivih čestica, a pH otopine iznosi između 6,8 i 7,2. Osmolalnost pufera formulacije u rasponu je od 59 do 65 10 % mOsm/kg H₂O.

Prije primjene rekonstituiranog lijeka treba vizualno provjeriti jesu li u njemu prisutne čestice i je li promijenio boju. Ne smiju se primjenjivati otopine s vidljivim česticama ili promijenjene boje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema

Prije početka rekonstitucije potrebno je sljedeće:

- izračunati broj bočica praška
- isti broj napunjenih štrcaljki od 1 ml s otapalom i sterilnim nastavcima za bočicu
- vate natopljene alkoholom
- velika sterilna štrcaljka koja će sadržavati završni volumen rekonstituiranog lijeka.

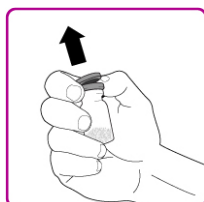
Postupci opisani u nastavku navedeni su kao općenite upute za pripremu i rekonstituciju lijeka OBIZUR. Potrebno je ponoviti sljedeće upute za rekonstituciju za svaku bočicu praška koju treba rekonstituirati.

Rekonstitucija

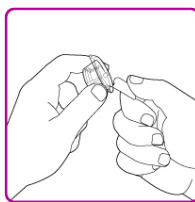
Koristiti aseptičku tehniku tijekom postupka rekonstitucije.

1. Bočica praška OBIZUR i napunjena štrcaljka otapala trebaju dosegnuti sobnu temperaturu.
2. Skinuti plastičnu kapicu s bočice praška OBIZUR (**slika A**).
3. Prebrisati gumeni čep vatom natopljenom alkoholom (ne dolazi priloženo u pakiranju) i pričekati da se osuši prije korištenja.
4. Skinuti pokrov pakiranja nastavka za bočicu (**slika B**). Treba paziti da se ne dodirne *luer-lock* (vrh) u središtu nastavka za bočicu. Ostaviti nastavak za bočicu u pakiranju.
5. Pakiranje nastavka za bočicu staviti na čistu površinu s *luer-lockom* okrenutim prema gore.
6. Skinuti zaštitni zatvarač s napunjene štrcaljke s otapalom (**slika C**).
7. Čvrsto držeći pakiranje nastavka za bočicu, priključiti napunjenu štrcaljku s otapalom na nastavak za bočicu guranjem vrha štrcaljke prema dolje na *luer-lock* u sredini nastavka za bočicu, i njegovim okretanjem u smjeru kazaljke na satu dok se štrcaljka ne pričvrsti. Ne zatezati prekomjerno (**slika D**).
8. Ukloniti plastično pakiranje (**slika E**).
9. Staviti bočicu praška OBIZUR na čistu, ravnu i tvrdnu površinu. Staviti nastavak za bočicu preko bočice praška OBIZUR i čvrsto gurnuti šiljasti nastavak filtera nastavka za bočicu kroz središte gumenog kruga bočice praška OBIZUR dok se proziran plastični zatvarač ne zakvači za bočicu (**slika F**).
10. Gurnuti klip prema dolje kako bi se polako ubrizgalo cijelo otapalo iz štrcaljke u bočicu praška OBIZUR.
11. Nježno okretati (kružnim pokretom) bočicu praška OBIZUR bez skidanja štrcaljke dok se prašak nije sasvim otopio/rekonstituirao (**slika G**). Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica. Lijek se ne smije koristiti ako su prisutne čestice ili promjena boje.
12. Jednom rukom držati bočicu i nastavak za bočicu, a drugom rukom čvrsto uhvatiti tijelo štrcaljke s otapalom i pokretom u smjeru suprotnom od kazaljke na satu odviti štrcaljku s nastavka za bočicu (**slika H**).
13. OBIZUR treba primijeniti odmah i unutar 3 sata nakon rekonstitucije kada se čuva na sobnoj temperaturi.

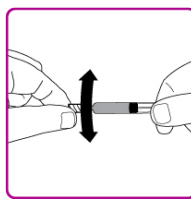
Slika A



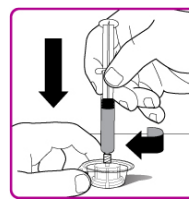
Slika B



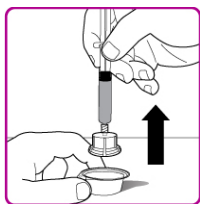
Slika C



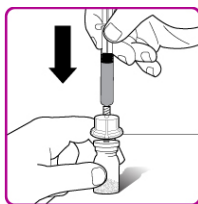
Slika D



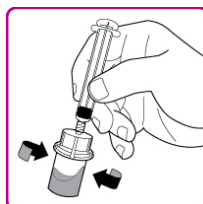
Slika E



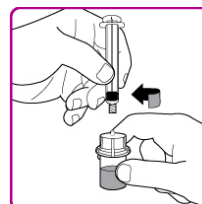
Slika F



Slika G



Slika H



Primjena

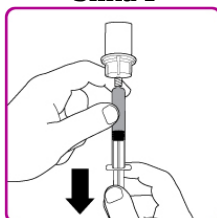
Samo za intravensku injekciju.

- Prije primjene otopine rekonstituiranog lijeka OBIZUR potrebno je isključiti prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. Otopina treba biti bistra i bezbojna. Lijek se ne smije primijeniti ako su prisutne čestice ili promjena boje.
- Lijek OBIZUR se ne smije primijeniti iz iste cjevčice ili spremnika s drugim lijekovima za ubrizgavanje.

Primijeniti aseptičkom tehnikom, uz korištenje sljedećeg postupka:

1. Nakon što su sve bočice rekonstituirane, priključiti veliku štrcaljku na nastavak za bočicu nježnim guranjem vrha štrcaljke prema dolje na *luer-lock* u sredini nastavka za bočicu, i okretanjem u smjeru kazaljke na satu dok se štrcaljka ne pričvrsti.
2. Okrenuti bočicu naopako; gurnuti zrak iz štrcaljke u bočicu i izvući rekonstituirani lijek OBIZUR u štrcaljku (**slika I**).
3. Odviti veliku štrcaljku u smjeru suprotnom od kazaljke na satu s nastavka za bočicu i ponoviti postupak za sve rekonstituirane bočice lijeka OBIZUR dok se ne dostigne ukupan volumen koji treba primijeniti.
4. Primijeniti lijek OBIZUR intravenski brzinom od 1 do 2 ml u minuti.

Slika I



7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. studenoga 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. studenoga 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford
MA 01757
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austrija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka OBIZUR u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom usuglasiti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući način komunikacije, plan distribucije i sve ostale aspekte programa.

Edukacijski program treba umanjiti opasnost od pogrešaka u izdavanju doze.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je OBIZUR stavljen u promet, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati i izdavati OBIZUR imaju pristup / dobiju sljedeći edukacijski paket:

- edukacijski materijal za liječnika.

Edukacijski materijal za liječnika treba sadržavati:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- materijal za obuku zdravstvenih radnika.

Materijal za obuku zdravstvenih radnika sadržavat će sljedeće ključne dijelove:

- brošuru za zdravstvene radnike koja uključuje detaljni izračun broja bočica za bolesnika koji, primjerice, teži 70 kg
- online video s dodatnom razradom potrebnog izračuna i primjene lijeka.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Da bi se osigurao adekvatan nadzor sigurnosti i djelotvornosti lijeka OBIZUR pri liječenju epizoda krvarenja u bolesnika sa stečenom hemofilijom uzrokovanom protutijelima na faktor VIII, nositelj odobrenja dužan je osigurati godišnja ažuriranja sa svim novim informacijama povezanim sa sigurnosti i djelotvornosti lijeka OBIZUR.	Godišnje unutar godišnje ponovne procjene

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

OBIZUR 500 U prašak i otapalo za otopinu za injekciju
susoktokog alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedan ml otopine sadrži približno 500 U koagulacijskog faktora VIII (rekombinantnog), svinjske sekvence, susoktokoga alfa nakon rekonstitucije.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbit 80 (E433), natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat (E509), saharoza, trometamol, trometamolklorid, natrijev citrat (E331).
Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna, pet, deset bočica
Jedna, pet, deset napunjena(ih) štrcaljka(i) s otapalom
Jedan, pet, deset nastavak(a) za bočicu

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Odmah primijeniti, ili u roku od 3 sata nakon pripreme.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxalta Innovations GmbH
1221 Vienna
Austrija

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1035/001 1 bočica
EU/1/15/1035/002 5 bočica
EU/1/15/1035/003 10 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

OBIZUR 500 U prašak za otopinu za injekciju
susoktokog alfa
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 U

6. DRUGO

Logotip Baxalta

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI S OTAPALOM
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Otapalo za OBIZUR
voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

OBIZUR 500 U prašak i otapalo za otopinu za injekciju susoktokog alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je OBIZUR i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite OBIZUR
3. Kako se daje OBIZUR
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati OBIZUR
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je OBIZUR i za što se koristi

OBIZUR sadrži djelatnu tvar susoktokog alfa, koagulacijski faktor VIII svinjske sekvence. Faktor VIII je nužan u krvi kako bi se stvorio ugrušak i zaustavila krvarenja.

U bolesnika sa stečenom hemofilijom, faktor VIII ne djeluje pravilno jer je bolesnik razvio protutijela na vlastiti faktor VIII koja neutraliziraju taj koagulacijski faktor krvi.

OBIZUR se koristi za liječenje epizoda krvarenja u odraslih sa stečenom hemofilijom (poremećaj krvarenja prouzročen nedostatkom aktivnosti faktora VIII uslijed razvoja protutijela). Ta protutijela imaju manje neutralizirajući učinak na OBIZUR nego na ljudski faktor VIII.

OBIZUR ponovno uspostavlja nedostajuću aktivnost faktora VIII i pomaže u stvaranju krvnih ugrušaka na mjestu krvarenja.

2. Što morate znati prije nego što primite OBIZUR

Lijek je namijenjen samo za primjenu u bolnici. Potrebno je kliničko praćenje krvarenja u bolesnika.

Ne smijete primiti OBIZUR

- ako ste alergični na susoktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na proteine hrčka (iz proizvodnog postupka mogu biti u tragovima prisutni u lijeku OBIZUR)
- ako imate urođenu hemofiliju A s inhibitorima (engl. *congenital haemophilia A with inhibitors*, CHAWI).

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego što primite ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego što primite OBIZUR.

Preosjetljivost

Postoji mala mogućnost da u Vas nastupi alergijska reakcija na OBIZUR. Zbog toga morate znati prepoznati rane znakove alergijskih reakcija (pogledajte dio 4 za znakove i simptome). Ako se u Vas pojavi bilo koji od ovih simptoma, injekcija se treba zaustaviti. Teški simptomi koji uključuju poteškoće u disanju te (gotovo) nesvjesticu zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć u bolnici.

Inhibitori

Vaš će liječnik možda provjeriti imate li inhibitorna protutijela na svinjski faktor VIII i imate li porast razine tih protutijela.

Vaš će liječnik provjeriti Vaš faktor VIII u krvi kako bi utvrdio dobivate li dovoljno faktora VIII.

Liječnik će također provjeriti je li krvarenje primjereno kontrolirano.

Kardiovaskularni događaji

Recite svom liječniku ako trenutno imate ili ste imali kardiovaskularnu bolest u prošlosti ili ako imate poznati rizični faktor za trombozu (bolest prouzročena krvnim ugrušcima u normalnim žilama), jer se ne može isključiti mogućnost razvijanja tromboembolijskih bolesti kod visokih i održanih razina faktora VIII u krvi.

Djeca i adolescenti

Nema informacija o primjeni lijeka OBIZUR u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i OBIZUR

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Nisu poznate interakcije lijeka OBIZUR s drugim lijekovima.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

OBIZUR ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

OBIZUR sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 4,6 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po mililitru nakon što se pripremi. To odgovara 0,23 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu. Za jednu dozu se mora uzeti više bočica.

Obavijestite svog liječnika ako ste na prehrani s kontroliranim unosom natrija.

OBIZUR sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži do 0,05 mg polisorbata 80 u jednom ml rekonstituirane otopine, što odgovara 0,05 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se daje OBIZUR

Liječenje lijekom OBIZUR će započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hemofilijom (poremećaja krvarenja).

Doza lijeka OBIZUR (izražena u jedinicama ili U) koju će izračunati liječnik ovisit će o Vašem stanju i tjelesnoj težini. Učestalost i trajanje primjene ovisit će o učinkovitosti lijeka OBIZUR u Vas. Obično je nadomjesna terapija lijekom OBIZUR privremeno liječenje dok krvarenje ne prestane ili dok se ne iskorijene protutijela na Vaš faktor VIII.

Vaš liječnik pratit će moguću pojavu protutijela na OBIZUR te njihovu razinu.

Preporučena prva doza je 200 U po kilogramu tjelesne težine, primijenjena injekcijom u venu (intravenski).

Vaš liječnik će redovito mjeriti aktivnost Vašeg faktora VIII kako bi mogao odlučiti o sljedećoj dozi i učestalosti primjene lijeka OBIZUR.

Do odgovora na liječenje će obično doći u prvih 24 sata, a Vaš liječnik će prilagoditi dozu i trajanje liječenja lijekom OBIZUR dok se krvarenje ne zaustavi.

Ukupni volumen rekonstituiranog lijeka OBIZUR treba primjenjivati brzinom od 1 do 2 ml u minuti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se jave teške i iznenadne alergijske reakcije, injekcija se mora odmah prekinuti. Morate se odmah obratiti svom liječniku ako se pojavi bilo koji od sljedećih ranih simptoma:

- oticanje usana i jezika
- žarenje i probadanje na mjestu injiciranja
- zimica, navale crvenila
- koprivnjača, opći svrbež
- glavobolja, nizak krvni tlak
- letargija (obamrlost), mučnina, nemir
- ubrzani otkucaji srca, stezanje u prsnoj koži
- trnci, povraćanje
- piskanje pri disanju u plućima

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- razvoj protutijela i porast razine postojećih protutijela protiv lijeka, što može uzrokovati nedjelotvornost i nastavak krvarenja.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati OBIZUR

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, bočici i napunjenoj štrcaljki iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Primijenite rekonstituiranu otopinu odmah, a najkasnije 3 sata nakon što se prašak prvi puta potpuno otopio.

Otopina nakon rekonstitucije treba biti bistra i bezbojna.

Lijek se ne smije primijeniti ako su prisutne vidljive čestice ili promjena boje.

Budući da se lijek primjenjuje tijekom hospitalizacije, bolničko osoblje odgovorno je za pravilno čuvanje lijeka prije i tijekom upotrebe, kao i za pravilno odlaganje u otpad.

Naziv i broj serije

Strogo se preporučuje da, svaki put kad se bolesniku primijeni OBIZUR, zdravstveni radnik zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se sačuvala poveznica između Vašeg liječenja i serije lijeka.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što OBIZUR sadrži

- Djelatna tvar je susoktokog alfa (koagulacijski faktor VIII, svinjska sekvenca proizvedena tehnologijom rekombinantne DNA). Jedna bočica s praškom sadrži 500 U susoktokoga alfa.
- Drugi sastojci praška su polisorbat 80 (E433) (pogledajte dio 2 „OBIZUR sadrži polisorbat 80”), natrijev klorid (pogledajte dio 2 „OBIZUR sadrži natrij”), kalcijev klorid dihidrat (E509), saharoza, trometamol, trometamolklorid i natrijev citrat (E331).
- Otapalo je 1 ml sterilizirane vode za injekcije.

Kako OBIZUR izgleda i sadržaj pakiranja

Jedno pakiranje sadrži 1, 5 ili 10 sljedećeg:

- staklena bočica lijeka OBIZUR 500 U u obliku bijelog praška s čepom od butilne gume obloženim fluoropolimernim filmom i s *flip-off* kapicom
- napunjena staklena štrcaljka s čepom od bromobutilne gume obloženim fluoropolimernim filmom na kontaktnoj strani od 1 ml sterilizirane vode za injekcije s bromobutilnim gumenim zatvaračem vrha i *Luer-lock* nastavkom
- uređaj za prijenos tekućine s ugrađenim plastičnim šiljkom

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austrija

Proizvođač

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

UPUTE ZA PRIPREMU I PRIMJENU

Priprema

Prije početka rekonstitucije potrebno je sljedeće:

- izračunati broj bočica praška
- isti broj štrcaljki s otapalom od 1 ml i sterilnim nastavcima za bočicu
- vate natopljene alkoholom
- velika sterilna štrcaljka koja će sadržavati završni volumen otopljenog lijeka.

Postupci opisani u nastavku navedeni su kao općenite upute za pripremu i rekonstituciju lijeka OBIZUR. Potrebno je ponoviti sljedeće upute za rekonstituciju za svaku bočicu praška koju treba rekonstituirati.

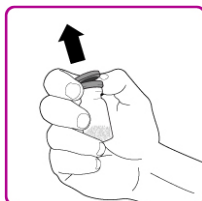
Rekonstitucija

Koristiti aseptičku tehniku tijekom postupka rekonstitucije.

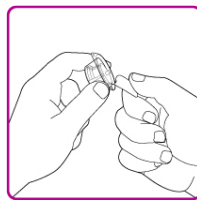
1. Bočica praška OBIZUR i napunjena štrcaljka otapala trebaju dosegnuti sobnu temperaturu.
2. Skinuti plastičnu kapicu s bočice praška OBIZUR (**slika A**).
3. Prebrisati gumeni čep vatom natopljenom alkoholom (ne dolazi priloženo u pakiranju) i pričekati da se osuši prije korištenja.
4. Skinuti pokrov pakiranja nastavka za bočicu (**slika B**). Treba paziti da se ne dodirne *luer-lock* (vrh) u središtu nastavka za bočicu. Ostaviti nastavak za bočicu u pakiranju.
5. Pakiranje nastavka za bočicu staviti na čistu površinu s *luer-lockom* okrenutim prema gore.
6. Skinuti zaštitni zatvarač s napunjene štrcaljke s otapalom (**slika C**).
7. Čvrsto držeći pakiranje nastavka za bočicu, priključiti napunjenu štrcaljku s otapalom na nastavak za bočicu guranjem vrha štrcaljke prema dolje na *luer-lock* u sredini nastavka za bočicu, i njegovim okretanjem u smjeru kazaljke na satu dok se štrcaljka ne pričvrsti. Ne zatezati prekomjerno (**slika D**).
8. Ukloniti plastično pakiranje (**slika E**).
9. Staviti bočicu praška OBIZUR na čistu, ravnu i tvrdnu površinu. Staviti nastavak za bočicu preko bočice praška OBIZUR i čvrsto gurnuti šiljasti nastavak filtera nastavka za bočicu kroz središte gumenog kruga bočice praška OBIZUR dok se proziran plastični zatvarač ne zakvači za bočicu (**slika F**).

10. Gurnuti klip prema dolje kako bi se polako ubrizgalo cijelo otapalo iz štrcaljke u bočicu praška OBIZUR.
11. Nježno okretati (kružnim pokretom) bočicu praška OBIZUR bez skidanja štrcaljke dok se prašak nije sasvim otopio/rekonstituirao (**slika G**). Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica. Lijek se ne smije koristiti ako su prisutne čestice ili promjena boje.
12. Jednom rukom držati bočicu s praškom i nastavak za bočicu, a drugom rukom čvrsto uhvatiti tijelo napunjene štrcaljke s otapalom i pokretom u smjeru suprotnom od kazaljke na satu odviti štrcaljku s nastavka za bočicu (**slika H**).
13. OBIZUR treba primijeniti odmah i unutar 3 sata nakon otapanja kada se čuva na sobnoj temperaturi.

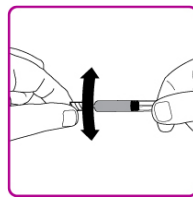
Slika A



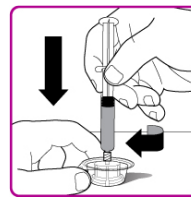
Slika B



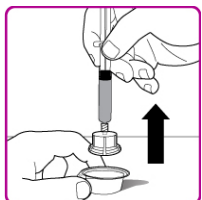
Slika C



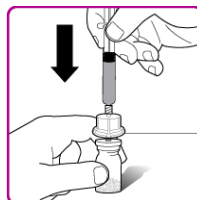
Slika D



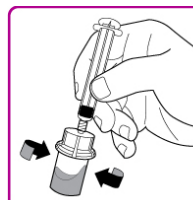
Slika E



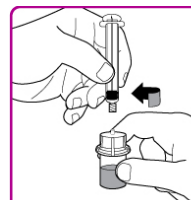
Slika F



Slika G



Slika H



Primjena

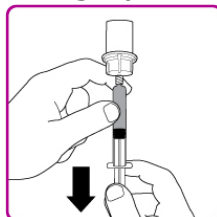
Samo za intravensku injekciju.

- Prije primjene otopine rekonstituiranog lijeka OBIZUR potrebno je isključiti prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. Otopina treba biti bistra i bezbojna. Lijek se ne smije primijeniti ako su prisutne čestice ili promjena boje.
- Lijek OBIZUR se ne smije primijeniti iz iste cjevčice ili spremnika s drugim lijekovima za ubrizgavanje.

Primijeniti aseptičkom tehnikom, uz korištenje sljedećeg postupka:

1. Nakon što su sve bočice otopljene, priključiti veliku štrcaljku na nastavak za bočicu nježnim guranjem vrha štrcaljke prema dolje na *luer-lock* u sredini nastavka za bočicu, i okretanjem u smjeru kazaljke na satu dok se štrcaljka ne pričvrsti.
2. Okrenuti bočicu naopako; gurnuti zrak iz štrcaljke u bočicu i izvući rekonstituirani lijek OBIZUR u štrcaljku (**slika I**).
3. Odviti veliku štrcaljku u smjeru suprotnom od kazaljke na satu s nastavka za bočicu i ponoviti postupak za sve otopljene bočice lijeka OBIZUR dok se ne dostigne ukupan volumen koji treba primijeniti.
4. Primijeniti otopljeni lijek OBIZUR intravenski brzinom od 1 do 2 ml u minuti.

Slika I



Potrebna početna doza lijeka OBIZUR za bolesnika izračunava se korištenjem sljedeće formule:

$$\text{početna doza (U/kg)} \div \text{jačina lijeka (U/bočica)} \times \text{tjelesna težina (kg)} = \text{broj bočica}$$

npr. za bolesnika od 70 kg broj bočica za početnu dozu izračunava se ovako:

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

Doziranje

Preporučena početna doza je 200 U po kilogramu tjelesne težine, primijenjena injekcijom.

Vrsta krvarenja	Najniža ciljna aktivnost faktora VIII (jedinice po dl ili % normale)	Početna doza (jedinica po kg)	Sljedeća doza	Učestalost i trajanje sljedećeg doziranja
Blago i umjereno krvarenje iz površinskog mišića / bez neurovaskularnog narušavanja i krvarenja u zglobovima	> 50 %	200	Titrirati sljedeće doze na temelju kliničkog odgovora i radi održavanja najniže ciljne aktivnosti faktora VIII	Dozu primijeniti svakih 4 do 12 sati, učestalost se može prilagoditi na temelju kliničkog odgovora i izmjerene aktivnosti faktora VIII
Značajno umjereno do teško intramuskularno, retroperitonealno, gastrointestinalno, intrakranijalno krvarenje	> 80 %			