

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

OBIZUR 500 E por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Port tartalmazó injekciós üvegenként névlegesen 500 egység törölt B-doménű VIII-as véralvadási faktor (rDNS), sertés szekvencia, alfa-szuszoktokog.

Feloldás után az OBIZUR körülbelül 500 E/ml alfa-szuszoktokogot tartalmaz.

Hatáserejét (E) egyszakaszos koagulációs vizsgálattal (One-Stage Coagulation Assay – OSCA) határozzák meg. Az OBIZUR specifikus aktivitása körülbelül 10 000 E/mg fehérje.

Az OBIZUR (VIII-as véralvadási faktor (rDNS) sertés szekvencia) tisztított fehérje, amely 1448 aminosavból áll, és molekulatömege körülbelül 175 kDa.

Rekombináns DNS technológiával újszülött hörcsög vesesejtjeiben (Baby Hamster Kidney – BHK) állítják elő. A BHK-sejteket magzati szarvasmarhaszérumot tartalmazó médiumban tenyésztik. A gyártási folyamat során nem használnak humán szérum- vagy humán fehérjetermékeket, illetve semmilyen további állati eredetű anyagot.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Feloldás után egy injekciós üveg milliliterenként 4,6 mg (198 mM) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

A por fehér színű.

Az oldószer tiszta és színtelen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A VIII-as faktor ellen termelődő antitestek okán kialakult szerzett hemofíliában szenvedő betegek vérzéses epizódjainak kezelésére.

Az OBIZUR felnőttek számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az OBIZUR-kezelés csak a hemofília kezelésében jártas orvos felügyelete mellett végezhető (lásd 4.4 pont).

A kezelés monitorozása

A készítmény kizárólag kórházi fekvőbeteg-ellátás keretében adható be. Az alkalmazás során szükség van a beteg vérzési állapotának orvosi felügyeletére.

A kezelés folyamán tanácsos meghatározni a VIII-as faktor szintjét, mert ez útmutatóként szolgál a beadandó dózis és az ismételt infúziók gyakorisága tekintetében (lásd 4.4 pont). Az egyes betegeknél eltérő lehet a VIII-as faktorra adott válasz, ami eltérő felezési időkre és felépülési képességre utal. Alultáplált vagy túlsúlyos betegeknél szükség lehet a testtömeg alapján dózisok módosítására.

Különösen nagyobb műtéti beavatkozások esetében elengedhetetlen a szubsztitúciós terápia alvadásvizsgálattal (a plazma VIII-as faktor aktivitása) történő pontos monitorozása.

Amikor a VIII-as faktor aktivitásának betegek vérmintájában történő meghatározására *in vitro* thromboplastinidő (aPTT)-alapú, egyfázisú alvadási tesztet használnak, a plazma VIII-as faktor aktivitásának eredményeit az aPTT reagens típusa és a vizsgálat során használt referenciastandard egyaránt jelentősen befolyásolhatja. Ezenkívül jelentős eltérések lehetnek az aPTT-alapú, egyfázisú alvadási tesztel, illetve az Európai Gyógyszerkönyv (Ph. Eur.) szerinti kromogén tesztel kapott eredmények között. Ez különösen akkor fontos, ha laboratóriumot váltanak és/vagy változnak a vizsgálat során használt reagensek.

Adagolás

Az OBIZUR-kezelés adagja, gyakorisága és időtartama a vérzés helyétől, kiterjedésétől és súlyosságától, a VIII-as véralvadási faktor aktivitásától, valamint a beteg klinikai állapotától függ.

A VIII-as véralvadási faktor egységeinek számát Egységben (E) fejezik ki, amelyet az Egészségügyi Világszervezet (WHO) jelenlegi, VIII-as véralvadási faktor készítményekre vonatkozó szabványával kalibrált belső szabvány szerint határoznak meg.

Egy Egységnyi (E) VIII-as véralvadási faktor aktivitása a normál humán plazma egy milliliterében lévő VIII-as faktor mennyiségének felel meg.

Az ajánlott kezdőadag 200 E/ttkg, intravénás injekcióban beadva (lásd 6.6 pont).

Az adott beteg számára szükséges OBIZUR adagot a következő képlettel kell meghatározni:

$$\text{Kezdőadag (E/ttkg)} \div \text{a gyógyszer erőssége (E/injekciós üveg)} \times \text{testtömeg (kg)} = \text{injekciós üvegek száma}$$

Például egy 70 kg-os beteg esetében a kezdőadagnak megfelelő injekciós üvegek számának meghatározása a következőképpen történik:

$$200 \text{ E/ttkg} \div 500 \text{ E/injekciós üveg} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ injekciós üveg}$$

A VIII-as faktor aktivitását és a beteg klinikai állapotát az első injekció beadását követően 30 perccel, valamint az OBIZUR beadását követően 3 órával ellenőrizni kell.

A VIII-as faktor aktivitását minden további adag beadása előtt közvetlenül és utána 30 perccel is ellenőrizni kell, és az alábbi táblázatból lehet kiolvasni a VIII-as faktor minimális szintjére vonatkozó javasolt célértékeket.

A VIII-as faktor mérésére az egyszakaszos véralvadási vizsgálat javasolt, mert ezt használták az OBIZUR hatáserősségének és átlagos javulási arányának meghatározásához (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az adagolást és az alkalmazási gyakoriságot a VIII-as faktor mért aktivitása (amelyet az ajánlott határértékeken belül kell tartani) és az elért klinikai válasz alapján kell meghatározni.

Ha kiinduláskor az anti-rpFVIII antitest-vizsgálat negatív, az ajánlott 200 E/ttkg kezdőadagnál alacsonyabb kezdőadag alkalmazható. A klinikai választ szorosan monitorozni kell, mert a 200 E/ttkg alatti adagolást a hatásosság hiányával hozták összefüggésbe (lásd 4.4 pont).

A szerzett hemofiliában szenvedő betegekre vonatkozó hatásossági és biztonságossági adatok korlátozottak (lásd 5.1 pont).

Kezdő szakasz

A vérzés típusa	A VIII-as faktor minimális aktivitásának célértéke (egység/dl vagy az aktivitás %-os aránya a normál aktivitáshoz képest)	Kezdőadag (E/ttkg)	További adagok	A további adagok alkalmazási gyakorisága és ideje
Enyhe és közepesen súlyos felszíni izomvérzés / nincs neurovascularis sérülés és ízületi vérzés	> 50%	200	A további adagok titrálását a klinikai válasz alapján kell végezni, fenntartva a VIII-as faktor minimális aktivitásának célszintjét.	Az adagolást 4-12 óránként kell végezni, az adagolási gyakoriság a klinikai válasz, illetve a VIII-as faktor mért aktivitása alapján módosítható.
Kiterjedt közepesen súlyos vagy súlyos intramuscularis, retroperitonealis, gastrointestinalis, intracranialis vérzés	> 80%			

Gyógyulási szakasz

Ha a beteg vérzése csillapodott a kezelés hatására – ez általában ez első 24 órában megtörténik –, az OBIZUR-kezelést akkora adaggal kell folytatni, amellyel a VIII-as faktor minimális aktivitása 30-40%-on tartható a vérzéscsillapítás idejére. A vérben a VIII-as faktor aktivitásának nem szabad meghaladnia a 200%-ot.

A kezelés hossza a klinikai megítéléstől függ.

Gyermekek és serdülők

Az OBIZUR biztonságosságát és hatásosságát szerzett hemofiliában szenvedő 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

Feloldás után az OBIZUR teljes térfogatát 1-2 ml/perc sebességgel kell beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, a hörcsögfehérjével vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Inhibitoros veleszületett hemofília A (CHAWI) (lásd 5.1 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Adagolás

Az ajánlott 200 E/ttkg alatti kezdő adagot a hatásosság hiányával hozták összefüggésbe (lásd 4.2 pont).

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Túlérzékenység

Az OBIZUR-ral szemben allergiás túlérzékenységi reakciók jelentkezhetnek. A gyógyszerkészítmény nyomokban hörcsögféhrjét tartalmaz.

A betegeket azzal a tanáccsal kell ellátni, hogy a túlérzékenység tüneteinek jelentkezésekor azonnal függesszék fel a készítmény alkalmazását, és lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai jeleiről, köztük a bőrkiütésről, a generalizált csalánkiütésről, a mellkasi szorításról, a sípoló légzésről, a hypotensióról és az anaphylaxiáról.

Shock esetén a shockra vonatkozó standard orvosi kezelést kell alkalmazni.

Inhibitorok

Ajánlott elvégezni az anti-rpFVIII antitest-vizsgálatot az OBIZUR-kezelés megkezdése előtt. A kezelést a teszteredmény átvételét megelőzően, orvosi döntésre is meg lehet kezdeni. A kezelést érintő döntéseket továbbá a VIII-as faktor szintjének monitorozásával is alá lehet támasztani. Az OBIZUR-expozíció előtt és után a sertés VIII-as faktor elleni, gátló hatású antitestek termelődését figyelték meg (ezek mérését a Bethesda-vizsgálat módosított Nijmegen-variációja szerint végezték). A hatásosság hiánya az OBIZUR-t gátló antitestek következménye is lehet. Az OBIZUR-ra pozitívan reagáló betegek esetében kiinduláskor legfeljebb 29 Bethesda-egységnek megfelelő inhibitortitert jegyeztek fel. A kezelést illető döntést javasolt a klinikai megítélés szerint meghozni, nem pedig a Bethesda-vizsgálat során mért gátlóantitest-szint alapján.

Az OBIZUR-ral kezelt betegeknél beszámoltak humán VIII-as faktor és/vagy sertés VIII-as faktor inhibitor emelkedésével járó anamnesztikus reakciókról. Ezek az anamnesztikus emelkedések a hatásosság hiányát eredményezhetik. Ha ilyen OBIZUR-t gátló antitestek jelenlétét feltételezik és a kezelés hatástalan, meg kell fontolni más terápiás lehetőségeket.

Nem áll rendelkezésre klinikai információ az OBIZUR ismételt adagolását követően a gátló antitestek képződésére vonatkozóan. Ezért az OBIZUR csak akkor adható, ha klinikailag szükségesnek tekintik. A kiterjedt bőrpurpura nem feltétlenül igényel kezelést.

Az OBIZUR-t rekombináns DNS-technológiával újszülött hörcsög vesesejtjeiben állítják elő. Az OBIZUR-expozíció után nem figyeltek meg újszülött hörcsög vesesejt-fehérjéje elleni antitesteket a betegeknél.

Cardiovascularis események

A meglévő cardiovascularis kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél a VIII-as faktorral végzett szubsztitúciós terápia fokozhatja a cardiovascularis kockázatot.

Thromboembolicus események

A vér magas és hosszan tartó VIII-as faktor aktivitási szintje thromboemboliás eseményekre hajlamosíthatja a betegeket. Különösen a már fennálló cardiovascularis betegségben szenvedők, illetve az idősek vannak kitéve ennek a kockázatnak.

A kezelés monitorozása

A kromogénikus vizsgálattal meghatározott VIII-as faktor aktivitás általában alacsonyabb, mint az egyszakaszos véralvadási vizsgálattal meghatározott VIII-as faktor aktivitás. A VIII-as faktor aktivitásának mérését mindig ugyanazzal a vizsgálati eljárással kell végezni egyazon beteg esetében. Az egyszakaszos vizsgálat alkalmazása ajánlott, mivel ezt használták az OBIZUR hatáserősségének és átlagos javulási arányának a meghatározásához (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Nátriumtartalom

Az OBIZUR 4,6 mg nátriumot tartalmaz 1 ml elkészített oldatban injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott napi 2 g maximális nátriumbevitel 0,23%-ának felnőtteknél. Adagonként több injekciós üveget kell felhasználni.

Pl. egy 70 kg-os beteg esetében az ajánlott 200 E/kg-os adag beadásához 28 injekciós üvegre van szükség, ami kezelésenként 128,8 mg-os nátriumbevitelt eredményez. Ez megfelel a WHO által ajánlott napi 2 g maximális nátriumbevitel 6,44%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem jelentettek az OBIZUR és más gyógyszerek közötti kölcsönhatást.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Az OBIZUR-ral nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket. Az OBIZUR terhesség és szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre tapasztalatok. Ezért az OBIZUR-t terhes vagy szoptató nőknek csak akkor szabad adni, ha ez egyértelműen javallott.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az OBIZUR nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása:

Túlérzékenység vagy allergiás reakciók léphetnek fel (többek közt angioedema, az injekció helyén fellépő égető vagy szúró érzés, hidegrázás, kipirulás, testszerte jelentkező csalánkiütés, fejfájás, csalánkiütés, hypotensio, lethargia, nausea, nyugtalanság, tachycardia, mellkasi szorítás, zsibbadás, vomitus, sípoló légzés), amelyek egyes esetekben súlyos anaphylaxiává fejlődhetnek (ideértve a shockot is) (lásd 4.4 pont).

A szerzett hemofiliában szenvedő betegeknél a sertés VIII-as faktor elleni, gátló hatású antitestek alakulhatnak ki. A gátló antitestek jelenléte, ideértve az anamnesztikus válaszreakciókat is, a hatásosság hiányához vezethet.

A mellékhatások táblázatos felsorolása:

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszer-adatbázisa (szervrendszer és preferált megnevezés) alapján készült. A szerzett hemofília OBIZUR-ral való kezelését értékelő klinikai vizsgálat során 29 felnőtt beteg volt értékelhető a biztonságosság felméréséhez. 19 alany nem rendelkezett kimutatható, sertés VIII-as faktor elleni, gátló hatású antitest-titerrel a kiinduláskor ($< 0,6$ BE/ml). A 19-ből tizenkettő nem rendelkezett kimutatható, sertés VIII-as faktor elleni, gátló hatású antitest-titerrel a kezelést követően sem, 5-nek emelkedett a titere ($\geq 0,6$ BE/ml), valamint 2 alany mintáit nem vizsgálták a kezelést követően, 7 alanynál pedig anamnesztikus reakció alakult ki, és a

humán VIII-as faktor- és/vagy sertés rekombináns VIII-as faktorszekvenciák elleni antitest-titerük ≥ 10 BE/ml fölé emelkedett.

Az előfordulási gyakoriságokat a következő besorolás szerint értékelték: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	sertés VIII-as faktor elleni gátló antitestekre adott pozitív vizsgálati eredmény (lásd 4.4 pont)	gyakori
Immunrendszeri elváltozások	anamnesztikus reakció	nagyon gyakori

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az ajánlottnál nagyobb adagban alkalmazott OBIZUR hatásait nem jellemezték.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérzésellenes szerek, véralvadási faktorok. ATC kód: B02BD14

Hatásmechanizmus

Az OBIZUR egy rekombináns, törölt B-doménű, sertés szekvencia VIII-as faktor (alfa-szuszoktokog). Glikoprotein.

A VIII-as faktor a beteg keringési rendszerébe beadva azonnal a von Willebrand faktorhoz (vWF) kötődik. A „VIII-as faktor – von Willebrand faktor” komplex két eltérő fiziológiai funkcióval rendelkező molekulából áll (VIII-as faktor és von Willebrand faktor). Az aktivált VIII-as faktor az aktivált IX-es faktor kofaktoraként hat, meggyorsítva a X-es faktor aktivált X-es faktorrá alakulását. Az aktivált X-es faktor alakítja a prothrombint thrombinná. Ezután a thrombin a fibrinogént fibrinné alakítja, és kialakulhat a véralvadék.

A szerzett hemofília egy ritka véralvadási rendellenesség, amikor a VIII-as faktor normál génjeivel rendelkező betegek gátló hatású saját antitesteket termelnek a VIII-as faktor ellen. Ezek a saját antitestek semlegesítik a keringésben lévő humán VIII-as faktort, VIII-as faktor hiányt idézve elő. A keringésben lévő, VIII-as faktort megcélzó antitestek (inhibitorok) minimálisan vagy egyáltalán nem lépnek keresztreakcióba az OBIZUR-al.

Az OBIZUR átmenetileg helyettesíti a hatékony haemostasishoz szükséges, gátolt endogén VIII-as faktort.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A humán VIII-as faktor ellen autoimmun gátló antitesteket termelő, szerzett hemofiliás betegek súlyos vérzéses epizódjainak kezelésében az OBIZUR hatásosságát és biztonságosságát egy prospektív, nem randomizált, nyílt vizsgálat során értékelték 28 beteg (18 europid, 6 negrid és 4 mongoloid)

bevonásával. A vizsgálatban olyan betegek is részt vettek, akiknél életveszélyes és/vagy végtagot veszélyeztető, hospitalizációt igénylő vérzés állt fenn.

A vizsgálatvezető megítélése szerint a kezdőadag beadását követően 24 órával minden kezdeti vérzéses epizód esetében pozitív válasz volt megfigyelhető a kezelés hatására. A pozitív válasz azt jelentette, hogy a vérzés elállt vagy csillapodott, emellett a beteg klinikai állapotának javulása volt megfigyelhető, vagy a VIII-as faktor aktivitása az előre meghatározott célérték fölé emelkedett.

Pozitív válasz a betegek 95%-ánál (20/19) volt megfigyelhető 8 óra után, illetve 100%-ánál (18/18) 16 óra után. A kezelésre adott válasz mellett a kezelés teljes eredményességét a vizsgáló határozta meg aszerint, hogy a kezelés leállítható volt-e vagy az OBIZUR adagja és/vagy adagolási gyakorisága csökkenthető volt-e. Összesen 28-ból 24 esetben (86%) sikerült kontrollálni (megoldani) a kezdeti vérzési epizódot. Azoknál a betegeknél, akik az OBIZUR-t elsővonalbeli kezelésként kapták, vagyis közvetlenül az első OBIZUR-kezelés előtt nem használtak vérzésellenes szereket, 17-ből 16 (94%) esetben jelentettek eredményes kimenetelű kezelést. Tizenegy beteg esetében jelentették, hogy vérzésellenes szereket (például rFVIIa, aktivált prothrombin komplex koncentrátum, tranexámsav) kaptak az első OBIZUR-kezelés előtt. Ezen 11 betegből nyolc (73%) esetben járt végül sikerrel a kezelés.

Az elsődleges vérzés eredményes kezeléséhez szükséges adagok mediánértéke 133 E/ttkg volt injekciónként, míg a teljes adagok mediánértéke 1523 E/ttkg volt, 6 napos medián-időtartam alatt. Az betegenként beadott napi infúziók számának mediánértéke 1,76 volt (tartomány: 0,2–5,6). A klinikai vizsgálat kezdeti 24 órás időszaka alatt felhasznált teljes adagok mediánértéke 493 E/ttkg volt, az infúziók számának mediánértéke pedig 3 volt. Ha 24 óra után is kezelésre volt szükség, a vérzési epizód kontrollálásához felhasznált teljes adagok mediánértéke 1050 E/ttkg volt, az infúziók számának mediánértéke pedig 10,5 volt (az adagok mediánértéke 100 E/ttkg volt).

A szerzett hemofília OBIZUR-ral való kezelését értékelő klinikai vizsgálat során 29 felnőtt beteg volt értékelhető a biztonságosság felméréséhez. 19 alany nem rendelkezett kimutatható, sertés VIII-as faktor elleni, gátló hatású antitest-titerrel a kiinduláskor ($< 0,6$ BE/ml). A 19-ből tizenkettő nem rendelkezett kimutatható, sertés VIII-as faktor elleni, gátló hatású antitest-titerrel a kezelést követően sem, 5-nek emelkedett a titere ($\geq 0,6$ BE/ml), valamint 2 alany mintáit nem vizsgálták a kezelést követően, 7 alanyánál pedig anamnesztikus reakció alakult ki, és a humán VIII-as faktor- és/vagy sertés rekombináns VIII-as faktorszekvenciák elleni antitest-titerük ≥ 10 BE/ml fölé emelkedett.

Az OBIZUR-ral végzett klinikai vizsgálatban a műtéten átesett VIII-as faktor inhibitoros veleszületett hemofília A-ban szenvedő (CHAWI), a biztonsági elemzés szempontjából értékelhető 8 felnőtt betegből összesen 5 alany tapasztalt anamnesztikus reakciókat.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az OBIZUR vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől szerzett hemofília indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az 1. táblázat 5, szerzett hemofiliás beteg farmakokinetikai adatait mutatja be olyan időszakot tekintve, amikor nem áll fenn vérzés.

1. táblázat: A VIII-as faktor aktivitására vonatkozó, egyéni farmakokinetikai adatok 5, szerzett hemofiliás betegnél az OBIZUR végső adagjának beadását követően. A betegek vérzés nélküli állapotban voltak. A VIII-as faktor aktivitását az egyszakaszos véralvadási vizsgálattal mérték.

Beteg	Adag (E)	Adag (E/ttkg)	A hFVIII kiindulási aktivitása (%)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	A_{max} (%)	AUC_{0-t} (%·t)	$AUC_{0-\infty}$ (%·t)
1	5000	76,7	89	17	0,42	213	3124	4988
2	2934	30,0	18	4,6	0,42	100	694	712
3	7540	144,2	3	5,3	0,45	74	473	492
4	9720	206,8	0	1,8	0,50	53	122	135
5	10000	133,3	n. a.	4,2	0,75	178	1583	1686

A_{max} = maximális megfigyelt százalékos aktivitás; AUC_{0-t} = koncentráció–idő görbe alatti terület 0 időponttól az utolsó mért koncentrációig; $AUC_{0-\infty}$ = koncentráció–idő görbe alatti terület 0 időponttól a végtelenbe tartva; $t_{1/2}$ = terminális felezési idő; T_{max} = a maximális megfigyelt százalékos aktivitás ideje; n. a. = nincs adat.

Az átlagos javulási arány a 200 E/ttkg kezdőadag után $1,06 \pm 0,75$ E/ml volt E/ttkg-onként (tartomány: 0,10-2,61) az egyszakaszos koagulációs vizsgálattal mérve.

Habár a kromogenikus vizsgálattal meghatározott VIII-as faktor aktivitás általában alacsonyabb, mint az egyszakaszos véralvadási vizsgálattal meghatározott VIII-as faktor aktivitás, az OBI-1-301 klinikai vizsgálat során a szerzett hemofiliában szenvedő betegeknél az infúzió utáni VIII-as faktor aktivitások a kromogenikus vizsgálattal mérve jellemzően magasabbak voltak, mint az egyszakaszos véralvadási vizsgálattal mérve (lásd 4.4 pont).

Az OBIZUR elleni gátló hatású antitestek mérését a Bethesda-vizsgálat módosított Nijmegen-variációja szerint végezték. A farmakokinetikai elemzésben részt vevők közül három betegnél volt jelen kimutatható mennyiségben a sertés VIII-as faktor elleni antitest a kiinduláskor ($\geq 0,6$ Bethesda-egység (BE)/ml). Az öt betegből három esetében nem volt jelen kimutatható mennyiségben a sertés VIII-as faktor elleni antitest a kezelést követően ($< 0,6$ BE/ml a legutóbbi jelentett eredmény alapján), míg két betegnél kimutatható mennyiségben volt jelen a sertés VIII-as faktor elleni antitest ($\geq 0,6$ BE/ml).

Az OBIZUR átlagos felezési ideje kilenc kiértékelhető beteg esetében a vérzéses állapotban kb. 10 óra volt (tartomány: 2,6–28,6 óra).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Ugyanakkor, az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során majmokban a megfigyelt glomerulopathia incidenciája és súlyossága idővel nőtt 75, 225 és 750 E/ttkg intravénás OBIZUR-adagok alkalmazását követően.

Reprodukciós állatkísérleteket nem végeztek az OBIZUR-ral.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por

poliszorbát 80
nátrium-klorid
kalcium-klorid-dihidrát
szacharóz
trometamol
trometamol-hidroklorid
nátrium-citrát

Oldószer

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

A feloldott oldatot azonnal, de feloldás után legkésőbb 3 órával fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy doboz OBIZUR 1, 5 vagy 10 darabot tartalmaz az alábbiakból:

- port tartalmazó injekciós üveg (I. típusú üveg) dugóval (FluroTec[®]-kel bevont butilgumi) és lepattintható kupakkal;
- előretöltött (I. típusú üveg) fecskendő dugóval (az érintkezési oldalon FluroTec[®] fóliával bevont bromobutil gumi), bromobutil gumikupakkal és Luer-záras adapterrel;
- folyadékátöltő eszköz beépített műanyag tűskével.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Feloldás után az oldat tiszta, színtelen, részecskéktől mentes, kémhatása pH 6,8–7,2 közötti. A pufferkészítmény ozmolalitása 59–65 10% mOsm/kg H₂O.

Beadás előtt szemrevételezéssel vizsgálja meg a feloldott gyógyszert, hogy az nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nincs-e elszíneződve. A részecskéket tartalmazó vagy elszíneződött oldatot tilos beadni!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Előkészületek

A feloldás előtt a következőkre lesz szüksége:

- a kiszámolt mennyiségű injekciós üveg, amely a port tartalmazza;
- ugyanennyi, oldószert tartalmazó 1 ml-es fecskendő és steril injekciósüveg-adapterek;
- alkoholos törlők;
- nagyméretű steril fecskendő a feloldott készítmény teljes végső térfogatának tárolására.

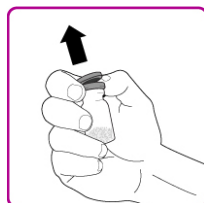
Az alábbi eljárás általános útmutatóként szolgál az OBIZUR előkészítéséhez és feloldásához. Ismételje meg a következő feloldási utasításokat minden egyes feloldandó, port tartalmazó injekciós üveg esetében.

Feloldás

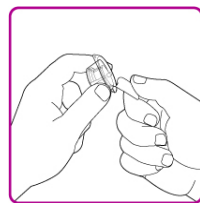
A feloldás során aszeptikus technikát kell alkalmazni.

1. Hagyja az OBIZUR port tartalmazó injekciós üveget és az előretöltött oldószeres fecskendőt szobahőmérsékletűre melegedni.
2. Távolítsa el a műanyag kupakot az OBIZUR port tartalmazó injekciós üvegről (**A. ábra**).
3. Alkoholos törlővel (nincs mellékelve) törölje meg az injekciós üveg gumidugóját, és a felhasználás előtt hagyja megszáradni.
4. Távolítsa el az injekciósüveg-adapter csomagolásán lévő fóliát (**B. ábra**). Ne érintse meg a Luer-zárat (hegyet) az injekciósüveg-adapter középső részén! Ne távolítsa el az injekciósüveg-adaptert annak csomagolásából!
5. Helyezze az injekciósüveg-adaptert tartalmazó csomagot tiszta felületre, a Luer-zárral felfelé.
6. Pattintsa le az előretöltött oldószeres fecskendő védőkupakját (**C. ábra**).
7. Az injekciósüveg-adaptert tartalmazó csomagot erősen tartva csatlakoztassa az előretöltött oldószeres fecskendőt az injekciósüveg-adapterhez úgy, hogy a fecskendő hegyét lefelé nyomja a Luer-zárba az injekciósüveg-adapter középső részén, majd elfordítja az óramutató járásával megegyező irányba, amíg a fecskendő nem rögzül. Ne szorítsa meg túlságosan (**D. ábra**).
8. Távolítsa el a műanyag csomagolást (**E. ábra**).
9. Helyezze az OBIZUR port tartalmazó injekciós üveget tiszta, sík, kemény felületre. Helyezze az injekciósüveg-adaptert az OBIZUR port tartalmazó injekciós üvegre, majd erősen nyomja át az injekciósüveg-adapter szűrőtüskéjét az OBIZUR port tartalmazó injekciós üveg gumikupakjának közepén, amíg az átlátszó műanyag kupak az injekciós üvegre nem pattan (**F. ábra**).
10. A dugattyú lenyomásával lassan fecskendezze be az oldószert teljes mennyiségét a fecskendőből az OBIZUR port tartalmazó injekciós üvegbe.
11. Anélkül, hogy eltávolítaná a fecskendőt, óvatos mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az OBIZUR port tartalmazó injekciós üveget, amíg az összes por fel nem oldódik (**G. ábra**). Beadás előtt szemrevételezéssel vizsgálja meg a feloldott gyógyszert, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot. Ne használja fel a készítményt, ha szemcsés anyagot vagy elszíneződést észlel.
12. Az egyik kezével tartsa meg az injekciós üveget és az injekciósüveg-adaptert, a másik kezével pedig fogja meg az előretöltött oldószeres fecskendő hengeres részét, és az óramutató járásával ellentétes irányba csavarja le a fecskendőt az injekciósüveg-adapterről (**H. ábra**).
13. A szobahőmérsékleten tárolt feloldott OBIZUR-t azonnal, 3 órán belül fel kell használni.

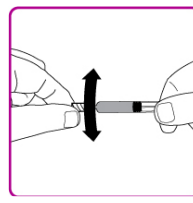
A. ábra



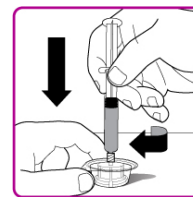
B. ábra



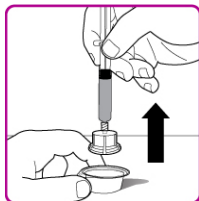
C. ábra



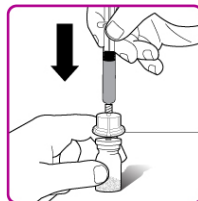
D. ábra



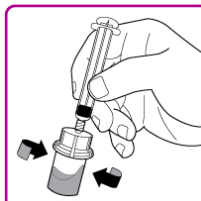
E. ábra



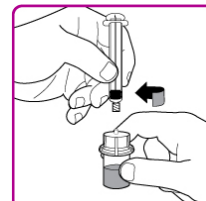
F. ábra



G. ábra



H. ábra



Alkalmazás

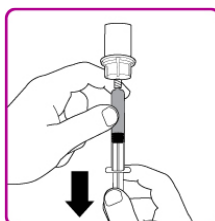
Kizárólag intravénás alkalmazásra.

- Beadás előtt szemrevételezéssel vizsgálja meg a feloldott OBIZUR-t, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nincs-e elszíneződve. Az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie. Ne adja be a készítményt, ha szemcsés anyagot vagy elszíneződést észlel.
- Ne alkalmazza az OBIZUR-t ugyanabban a csővezetékben vagy tárolóedényben, amelyben más injektálható gyógyszer használt.

Aszeptikus technikát alkalmazva adja be a készítményt az alábbi eljárás szerint:

1. Miután minden injekciós üveg tartalmát feloldotta, csatlakoztassa a nagyméretű fecskendőt az injekciósüveg-adapterhez úgy, hogy a fecskendő hegyét óvatosan lefelé nyomja a Luer-zárba az injekciósüveg-adapter középső részén, majd elfordítja az óramutató járásával megegyező irányba, amíg a fecskendő nem rögzül.
2. Fordítsa az injekciós üveget fejjel lefelé; nyomja a fecskendőben lévő levegőt az injekciós üvegbe, és szívja fel a feloldott OBIZUR-t a fecskendőbe (**I. ábra**).
3. Csavarja le a nagyméretű fecskendőt az injekciósüveg-adapterről az óramutató járásával ellentétes irányba, és ismételje meg az eljárást minden egyes feloldott OBIZUR-t tartalmazó injekciós üveg esetében, amíg el nem éri a beadandó teljes térfogatot.
4. Feloldás után az OBIZUR teljes térfogatát intravénásan, 1-2 ml/perc sebességgel kell beadni.

I. ábra



7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Bécs
Ausztria
medinfoEMEA@takeda.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. november 11.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. november 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford
MA 01757
USA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Bécs
Ausztria

B. A KIADÁSRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt bevezetik az OBIZUR-t az egyes tagállamokban, a MAH köteles megegyezni a nemzeti szakhatósággal az oktatóprogram tartalmáról és formájáról, beleértve a kommunikációs csatornákat, a terjesztési módokat, valamint a program bármely egyéb szempontját.

Az oktatási program célja az adagolási hibákból származó kockázatok minimalizálása.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy minden egyes tagállamban, ahol az OBIZUR forgalomba kerül, az OBIZUR-t várhatóan felíró, illetve kiadagoló összes egészségügyi szakember elérhesse, illetve megkapja a következő oktatócsomagot:

- Oktatóanyag orvosok számára.

Az orvosoknak szóló oktatóanyagnak a következőket kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás;
- Képzési anyag egészségügyi szakemberek számára.

Az egészségügyi szakemberek számára készült képzési anyagnak a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Brosúra egészségügyi szakemberek számára, amelyben részletes számítás található az injekciós üvegek számára vonatkozóan, például egy 70 kg testtömegű beteget tekintve;
- Egy online videó, amely szintén bemutatja a gyógyszer szükséges adagjának kiszámítását és beadását.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14(8). cikke szerint, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtani az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A VIII-as faktor ellen termelődő antitestek okozta, szerzett hemofiliában szenvedő betegek vérzéses epizódjainak kezelésében alkalmazott OBIZUR biztonságosságának és hatásosságának megfelelő monitorozása érdekében, a MAH évente frissíti az OBIZUR biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó információkat.	Évente, az éves újraértékelés keretén belül

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

OBIZUR 500 E por és oldószer oldatos injekcióhoz
alfa-szuszoktokog

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Feloldás után egy ml oldat körülbelül 500 E VIII-as véralvadási faktort (rekombináns), sertés szekvencia, alfa-szuszoktokogot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

poliszorbát 80

nátrium-klorid

kalcium-klorid-dihidrát

szacharóz

trometamol

trometamol-hidroklorid

nátrium-citrát

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por és oldószer oldatos injekcióhoz

Egy, öt, tíz darab injekciós üveg

Egy, öt, tíz darab előretöltött oldószeres fecskendő

Egy, öt, tíz injekciósüveg-adapter

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

Feloldás után azonnal vagy 3 órán belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Baxalta Innovations GmbH
1221 Bécs
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A POR INJEKCIÓS ÜVEGÉNEK CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

OBIZUR 500 E por oldatos injekcióhoz
alfa-szuszoktokog
IV

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Egyszeri alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 E

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Baxalta logó

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZER ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐJÉNEK CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer OBIZUR-hoz
Injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára.
Az OBIZUR kizárólag kórházi alkalmazásra szolgál és kizárólag egészségügyi szakember adhatja azt be.

OBIZUR 500 E por és oldószer oldatos injekcióhoz
alfa-szuszoktokog

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az OBIZUR és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az OBIZUR alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az OBIZUR-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az OBIZUR-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az OBIZUR és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az OBIZUR hatóanyaga az alfa-szuszoktokog, VIII-as véralvadási faktor, sertés szekvencia. A VIII-as faktor a vér alvadásához, vagyis a vérzések elállításához szükséges.

A szerzett hemofiliában szenvedő betegeknél a VIII-as faktor nem működik megfelelően, mert a betegeknél olyan, saját VIII-as faktor elleni ellenanyagok termelődnek, amelyek semlegesítik ezt a véralvadási faktort.

Az OBIZUR a vérzési epizódok kezelésére szolgál szerzett hemofiliában szenvedő felnőtt betegek részére (ez egy vérzési rendellenesség, amelyet az ellenanyagok termelődése okán a VIII-as faktor aktivitásának hiánya idéz elő). Ezek az ellenanyagok kisebb mértékben semlegesítik az OBIZUR-t, mint a humán VIII-as faktort.

Az OBIZUR visszaállítja a hiányzó VIII-as faktor aktivitást, és elősegíti a vér alvadását a vérzés helyén.

2. Tudnivalók az OBIZUR alkalmazása előtt

A gyógyszer kizárólag kórházi fekvőbeteg-ellátás keretében adható be. Az alkalmazás során szükség van a beteg vérzési állapotának orvosi felügyeletére.

Ne alkalmazza az OBIZUR-t:

- ha allergiás az alfa-szuszoktokogra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha allergiás a hörcsögfehérjére (a gyártási folyamatból adódóan az OBIZUR nyomokban tartalmazhat hörcsögfehérjét);
- ha veleszületett hemofília A-ban szenved ellenanyagokkal (CHAWI).

Ha bizonytalan, a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az OBIZUR alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Túlérzékenység

Az OBIZUR alkalmazása során ritka esetben allergiás reakció fordulhat elő. Tisztában kell lennie az allergiás reakciók korai jeleivel (a jeleket és tüneteket lásd a 4. pontban). Ha a fenti tünetek bármelyikét tapasztalja, az injekciók adását azonnal le kell állítani. A súlyos tünetek – többek közt a légzési nehézség és az ájulás (vagy ájulás közeli állapot) – kórházi sürgősségi ellátást igényelnek.

Gátló ellenanyagok

Kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy az Ön szervezete termel-e a sertés VIII-as faktor elleni gátló ellenanyagokat, illetve ezen ellenanyagok szintje emelkedik-e.

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja a VIII-as faktor mennyiségét az Ön vérében, hogy biztosan elegendő mennyiségű VIII-as faktort adjon be Önnek. Kezelőorvosa azt is ellenőrizni fogja, hogy a vérzéscsillapítás megfelelő-e.

Szív-érrendszeri események

Beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek jelenleg van vagy korábban volt szív- és érrendszeri betegsége, vagy ismerten fennáll Önnél a trombózis kockázata (olyan betegségek, amelyek vérrögöket képeznek a normál érrendszerben), mert a hosszan tartó magas VIII-as faktor szintek esetén nem zárható ki a tromboembóliás betegségek kialakulásának lehetősége.

Gyermekek és serdülők

Nincsenek adatok az OBIZUR gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél történő alkalmazására vonatkozóan.

Egyéb gyógyszerek és az OBIZUR

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Nem ismert, hogy az OBIZUR kölcsönhatásba lépne más gyógyszerekkel.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az OBIZUR nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az OBIZUR nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer az elkészítést követően milliliterenként 4,6 mg nátriumot tartalmaz (a konyhasó fő összetevője). Ez megfelel a WHO által ajánlott napi 2 g maximális nátriumbevitel 0,23%-ának felnőtteknél. Adagonként több injekciós üveget kell felhasználni.

Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön nátriumszegény étrenden van.

3. Hogyan kell alkalmazni az OBIZUR-t?

Az OBIZUR-ral történő kezelést a hemofiliás (vérzékeny) betegek kezelésében tapasztalt orvos irányítja.

Kezelőorvosa az Ön állapota és testtömege alapján kiszámolja, hogy mekkora legyen az Ön OBIZUR-adagja (Egységben vagy E-ben megadva). Az alkalmazás gyakorisága és időtartama attól függ majd, hogy az OBIZUR mennyire hatásos az Ön esetében. Általában az OBIZUR-ral végzett

pótló kezelés egy átmeneti kezelés, amelyet addig alkalmaznak, amíg a vérzés el nem áll, vagy a saját VIII-as faktor ellen termelődő ellenanyagok el nem tűnnek.

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy megjelentek-e Önnél OBIZUR-elleni ellenanyagok.

Az ajánlott kezdőadag 200 E testtömegkilogrammonként, intravénás injekcióban beadva.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrzi majd az Ön VIII-as faktor aktivitását, és annak alapján dönt majd az OBIZUR további adagjairól és alkalmazási gyakoriságáról.

A kezelés általában az első 24 órán belül hatással van a vérzésre, kezelőorvosa pedig addig fogja módosítani az OBIZUR adagját és alkalmazási idejét, amíg a vérzés el nem áll. Feloldás után az OBIZUR teljes térfogatát 1-2 ml/perc sebességgel kell beadni.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos és hirtelen megjelenő allergiás reakciók esetén azonnal le kell állítani az injekció adását. Ha az alábbi korai tünetek bármelyikét tapasztalja, azonnal forduljon kezelőorvosához:

- az ajkak és a nyelv duzzanata;
- égető és szúró érzés az injekció beadásának helyén;
- hidegrázás, kipirulás;
- csalánkiütés, testszerte jelentkező viszketés;
- fejfájás, alacsony vérnyomás;
- levertség, hányinger, nyugtalanság;
- gyors szívverés, mellkasi szorító érzés;
- zsibbadás, hányás;
- sípoló légzés.

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- A gyógyszer elleni gátló ellenanyagok termelődése, illetve a meglévő ellenanyagok szintjének emelkedése, ami a hatás kialakulásának hiányához vezethet folytatódó vérzéssel.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az OBIZUR-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, az injekciós üvegen és az előretöltött fecskendőn feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

Ha a por teljesen feloldódott, az elkészített oldatot azonnal, de feloldás után legkésőbb 3 órával fel kell használni.

A feloldás után az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

Nem szabad beadni a készítményt, ha szemcsés anyag vagy elszíneződés észlelhető benne.

Mivel ezt a gyógyszert a beteg kórházi tartózkodása alatt alkalmazzák, a kórházi személyzet felelős a gyógyszer alkalmazása előtti és alatti tárolásáért, valamint a helyes ártalmatlanításáért.

Név és a gyártási tétel száma

Minden alkalommal, amikor az OBIZUR-t alkalmazzák, erősen ajánlott, hogy az egészségügyi szakember rögzítse a gyógyszer nevét és gyártási tétel számát, hogy a kezelés és a készítmény gyártási tétele összekapcsolható legyen.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az OBIZUR?

- A készítmény hatóanyaga az alfa-szuszoktokog (rekombináns DNS technológiával előállított VIII-as véralvadásgátló faktor, sertés szekvencia). Injekciós üvegenként 500 E alfa-szuszoktokogot tartalmaz.
- A por egyéb összetevői: poliszorbát 80, nátrium-klorid (lásd még 2. pont), kalcium-klorid-dihidrát, szacharóz, trometamol, trometamol-hidroklorid, nátrium-citrát.
- Az oldószer 1 ml, injekcióhoz való steril víz.

Milyen az OBIZUR külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Egy doboz 1, 5 vagy 10 darabot tartalmaz az alábbiakból:

- OBIZUR 500 E fehér, morzsálékos port tartalmazó injekciós üveg FluroTec®-kel bevont butil gumidugóval és lepattintható kupakkal;
- injekcióhoz való sterilizált vízzel előretöltött, 1 ml-es üvegfecskendő az érintkezési oldalon FluroTec® fóliával bevont bromobutil gumidugóval, bromobutil gumikupakkal és Luer-záras adapterrel;
- folyadékátöltő eszköz beépített műanyag tűskével.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Bécs
Ausztria

Gyártó

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Bécs
Ausztria

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**ELŐKÉSZÍTÉSRE ÉS BEADÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****Előkészületek**

A feloldás előtt a következőkre lesz szüksége:

- a kiszámolt mennyiségű injekciós üveg, amely a port tartalmazza;
- ugyanennyi, oldószert tartalmazó 1 ml-es fecskendő és steril injekciósüveg-adapterek;
- alkoholos törlők;
- nagyméretű steril fecskendő a feloldott készítmény teljes végső térfogatának tárolására.

Az alábbi eljárás általános útmutatóként szolgál az OBIZUR előkészítéséhez és feloldásához. Ismétlje meg a következő feloldási utasításokat minden egyes feloldandó, port tartalmazó injekciós üveg esetében.

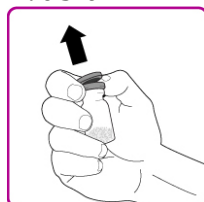
Feloldás

A feloldás során aseptikus technikát kell alkalmazni.

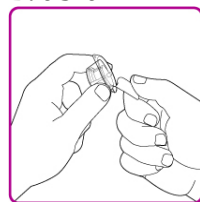
1. Hagyja az OBIZUR port tartalmazó injekciós üveget és az előretöltött oldószeres fecskendőt szobahőmérsékletre melegedni.
2. Távolítsa el a műanyag kupakot az OBIZUR port tartalmazó injekciós üvegről (**A. ábra**).
3. Alkoholos törlővel (nincs mellékelve) törölje meg az injekciós üveg gumidugóját, és a felhasználás előtt hagyja megszáradni.

4. Távolítsa el az injekciósüveg-adapter csomagolásán lévő fóliát (**B. ábra**). Ne érintse meg a Luer-zárat (hegyet) az injekciósüveg-adapter középső részén! Ne távolítsa el az injekciósüveg-adaptert annak csomagolásából!
5. Helyezze az injekciósüveg-adaptert tartalmazó csomagot tiszta felületre, a Luer-zárral felfelé.
6. Pattintsa le az előretöltött oldószeres fecskendő védőkupakját (**C. ábra**).
7. Az injekciósüveg-adaptert tartalmazó csomagot erősen tartva csatlakoztassa az előretöltött oldószeres fecskendőt az injekciósüveg-adapterhez úgy, hogy a fecskendő hegyét lefelé nyomja a Luer-zárba az injekciósüveg-adapter középső részén, majd elfordítja az óramutató járásával megegyező irányba, amíg a fecskendő nem rögzül. Ne szorítsa meg túlságosan (**D. ábra**).
8. Távolítsa el a műanyag csomagolást (**E. ábra**).
9. Helyezze az OBIZUR port tartalmazó injekciós üveget tiszta, sík, kemény felületre. Helyezze az injekciósüveg-adaptert az OBIZUR port tartalmazó injekciós üvegre, majd erősen nyomja át az injekciósüveg-adapter szűrőtüskéjét az OBIZUR port tartalmazó injekciós üveg gumikupakjának közepén, amíg az átlátszó műanyag kupak az injekciós üvegre nem pattan (**F. ábra**).
10. A dugattyú lenyomásával lassan fecskendezze be az oldószer teljes mennyiségét a fecskendőből az OBIZUR port tartalmazó injekciós üvegbe.
11. Anélkül, hogy eltávolítaná a fecskendőt, óvatos mozdulatokkal mozgassa körbe-körbe az OBIZUR port tartalmazó injekciós üveget, amíg az összes por fel nem oldódik (**G. ábra**). Beadás előtt szemrevételezéssel vizsgálja meg a feloldott gyógyszert, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot. Ne használja fel a készítményt, ha szemcsés anyagot vagy elszíneződést észlel.
12. Az egyik kezével tartsa meg az injekciós üveget és az injekciósüveg-adaptert, a másik kezével pedig fogja meg az előretöltött oldószeres fecskendő hengeres részét, és az óramutató járásával ellentétes irányba csavarja le a fecskendőt az injekciósüveg-adapterről (**H. ábra**).
13. A szobahőmérsékleten tárolt feloldott OBIZUR-t azonnal, 3 órán belül fel kell használni.

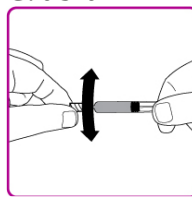
A. ábra



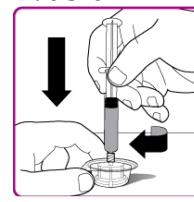
B. ábra



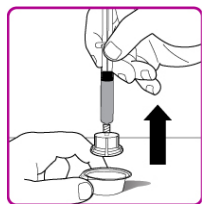
C. ábra



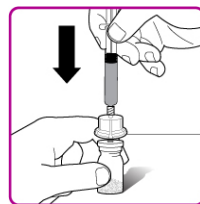
D. ábra



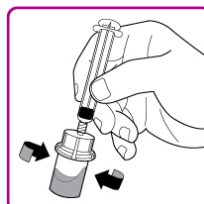
E. ábra



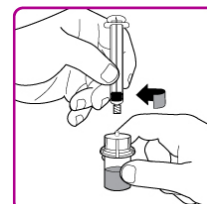
F. ábra



G. ábra



H. ábra



Alkalmazás

Kizárólag intravénás alkalmazásra.

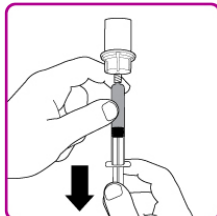
- Beadás előtt szemrevételezéssel vizsgálja meg a feloldott OBIZUR-t, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nincs-e elszíneződve. Az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie. Ne adja be a készítményt, ha szemcsés anyagot vagy elszíneződést észlel.
- Ne alkalmazza az OBIZUR-t ugyanabban a csővezetékben vagy tárolóedényben, amelyben más injektálható gyógyszerrel használt.

Aszeptikus technikát alkalmazva adja be a készítményt az alábbi eljárás szerint:

1. Miután minden injekciós üveg tartalmát feloldotta, csatlakoztassa a nagyméretű fecskendőt az injekciósüveg-adapterhez úgy, hogy a fecskendő hegyét óvatosan lefelé nyomja a Luer-zárba az injekciósüveg-adapter középső részén, majd elfordítja az óramutató járásával megegyező irányba, amíg a fecskendő nem rögzül.

2. Fordítsa az injekciós üveget fejjel lefelé; nyomja a fecskendőben lévő levegőt az injekciós üvegbe, és szívja fel a feloldott OBIZUR-t a fecskendőbe (**I. ábra**).
3. Csavarja le a nagyméretű fecskendőt az injekciósüveg-adaptorról az óramutató járásával ellentétes irányba, és ismételje meg az eljárást minden egyes feloldott OBIZUR-t tartalmazó injekciós üveg esetében, amíg el nem éri a beadandó teljes térfogatot.
4. Feloldás után az OBIZUR teljes térfogatát intravénásan, 1-2 ml/perc sebességgel kell beadni.

I. ábra



Az adott beteg számára szükséges OBIZUR-adagot a következő képlettel kell meghatározni:

$$\text{Kezdőadag (E/ttkg)} \div \text{a gyógyszer erőssége (E/injekciós üveg)} \times \text{testtömeg (kg)} = \text{injekciós üvegek száma}$$

Például egy 70 kg-os beteg esetében a kezdőadagnak megfelelő injekciós üvegek számának meghatározása a következőképpen történik:

$$200 \text{ E/ttkg} \div 500 \text{ E/injekciós üveg} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ injekciós üveg}$$

Adagolás

Az ajánlott kezdőadag 200 E/ttkg, injekcióban beadva.

A vérzés típusa	A VIII-as faktor minimális aktivitásának célértéke (egység/dl vagy az aktivitás %-os aránya a normál aktivitáshoz képest)	Kezdőadag (E/ttkg)	További adagok	A további adagok alkalmazási gyakorisága és ideje
Enyhe-közepesen súlyos felszíni izomvérzés / nincs neurovascularis sérülés és ízületi vérzés	> 50%	200	A további adagok titrálását a klinikai válasz alapján kell végezni, fenntartva a VIII-as faktor minimális aktivitásának célszintjét.	Az adagolást 4–12 óránként kell végezni, az adagolási gyakoriság a klinikai válasz, illetve a VIII-as faktor mért aktivitása alapján módosítható.
Kiterjedt közepesen súlyos vagy súlyos intramuscularis, retroperitonealis, gastrointestinalis, intracranialis vérzés	> 80%			