

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

OBIZUR 500 e., stungulyfsstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas með stungulyfsstofni inniheldur 500 einingar af storkupætti VIII gegn dreyrasýki (rDNA), raðbrigði svína, að undanskildu B-hneppi, susoctocog alfa.

OBIZUR inniheldur u.þ.b. 500 e./ml af susoctocog alfa eftir blöndun.

Styrkurinn (e.) er ákvarðaður með því að nota eins þreps blóðstorkupróf (OSCA). Sértek virkni OBIZUR er um það bil 10.000 e./mg af prótíni.

Susoctocog alfa (storkupáttur VIII gegn dreyrasýki (rDNA), raðbrigði svína) er hreinsað prótín sem inniheldur 1.448 amínósýrur með mólþungann u.þ.b. 175 kDa.

Það er framleitt með samrunaerfðatækni í nýrnafrumum ungra hamstra (BHK). BHK-frumurnar eru ræktaðar í æti sem inniheldur sermi úr nautgripafóstrum. Í framleiðsluferlinu eru ekki notaðar vörur úr mannafermi og mannpróttíni né önnur efni unnin úr dýrum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 4,6 mg (198 mmól) af natríum í ml af blandaðri lausn.

Hvert hettuglas inniheldur 0,05 mg af pólýsorbati 80 í hverjum ml af blandaðri lausn.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Duftið er hvítt.

Leysirinn er tær og litlaus.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð á blæðingarköstum hjá sjúklingum með áunna dreyrasýki af völdum mótefna gegn storkupætti VIII.

OBIZUR er ætlað fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með OBIZUR skal vera undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð dreyrasýki (sjá kafla 4.4).

Eftirlit með meðferð

Lyfið er eingöngu ætlað inniliggjandi sjúklingum. Það krefst eftirlits með blæðingarástandi sjúklingsins.

Meðan á meðferð stendur er mælt með því að gerðar séu viðeigandi mælingar á gildum storkupáttar VIII til að ákvarða skammta og tíðni endurtekinna innrennsla (sjá kafla 4.4). Svörun við gjöf storkupáttar VIII getur verið mjög mismunandi milli sjúklinga, bæði hvað varðar helmingunartíma og bata. Skömmtum, sem miðaðir eru við líkamsþyngd gæti þurft að breyta hjá sjúklingum í undir- og yfirþyngd.

Þegar um er að ræða stærri skurðaðgerðir er nákvæmt eftirlit með uppbótarmeðferðinni með mælingum á blóðstorknun (virkni storkupáttar VIII í plasma) afar mikilvægt.

Þegar notast er við *in vitro* eins þreps storkupróf sem byggist á þromboplastíntíma (aPTT) til að mæla virkni storkupáttar VIII í blóðsýnum sjúklinga getur bæði tegund aPTT-hvarfefnis og tilvísunarstaðallinn sem notaður er í greiningunni haft marktæk áhrif á niðurstöður mælinga á virkni storkupáttar VIII. Einnig getur marktækt misræmi verið á milli prófunarniðurstöðna sem fengnar eru með eins þreps storkuprófi sem byggist á þromboplastíntíma og litmyndunarprófs samkvæmt Evrópsku lyfjaskránni. Þetta hefur einkum þýðingu þegar skipt er um rannsóknarstofu og/eða hvarfefni sem notuð eru í greiningunni.

Skammtar

Skammtur, tíðni og tímalengd meðferðar með OBIZUR fer eftir staðsetningu, umfangi og alvarleika blæðingarkasta, virkni storkupáttar VIII sem stefnt er að og klínísku ástandi sjúklingsins.

Fjöldi eininga sem gefnar eru af storkupætti VIII er gefinn upp í einingum (e.) sem unnar eru samkvæmt innri staðli sem hefur verið samstilltur núgildandi staðli Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) fyrir lyf sem innihalda storkupátt VIII. Virkni hvernar einingar (e.) af storkupætti VIII svarar til þess magns af storkupætti VIII sem er í einum ml af eðlilegu plasma úr mönnum.

Ráðlagður upphafsskammtur er 200 e. á kílógramm líkamsþyngdar, gefið með inndælingu í bláæð (sjá kafla 6.6).

Ráðlagður upphafsskammtur af OBIZUR fyrir sjúkling er reiknaður með eftirfarandi formúlu:

$$\text{Upphafsskammtur (e./kg)} \div \text{Styrkleiki lyfs (e./hettuglas)} \times \text{líkamsþyngd (kg)} = \text{Fjöldi hettuglasa}$$

T.d. fyrir 70 kg sjúkling er fjöldi hettuglasa í upphafsskammti reiknaður sem hér segir:

$$200 \text{ e./kg} \div 500 \text{ e./hettuglas} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ hettuglös}$$

Fylgjast skal með virkni storkupáttar VIII og klínísku ástandi 30 mínútum eftir fyrstu inndælingu og 3 klst. eftir gjöf OBIZUR.

Fylgjast skal með virkni storkupáttar VIII strax fyrir og 30 mínútum eftir síðari skammta og fara eftir töflunni hér að neðan með upplýsingum um ráðlagðan lágstyrk storkupáttar VIII.

Mælt er með eins þreps storkuprófi fyrir storkupátt VIII þar sem það hefur verið notað til að ákvarða styrk OBIZUR og meðalendurnýtingarhlutfallið (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skammturinn og skammtatíðnin skulu byggjast á niðurstöðum um virkni storkupáttar VIII (sem skal halda innan ráðlagðra marka) og á klínískri svörun.

Ef próf fyrir and-rpFVIII mótefnum er neikvætt í upphafi má hefja meðferð með skammti sem er minni en ráðlagði skammturinn 200 e/kg. Fylgjast skal náið með klínísku svari þar sem skammtur undir 200 e/kg hefur verið tengdur við skort á verkun (sjá kafla 4.4).

Upplýsingar um verkun og öryggi hjá sjúklingum með áunna dreyrasýki eru takmarkaðar (sjá kafla 5.1).

Upphafsfasi

Tegund blæðingar	Lágmarksvirkni storkuþáttar VIII sem stefnt er að (einingar á dl eða % af eðlilegu)	Upphafs-skammtur (einingar á kg)	Framhalds-skammtur	Tíðni og lengd framhalds-skömmtunar
Lítill og miðlungsmikil grunnlægur vöðvi / engin skerðing í tauga-æðakerfi eða blæðing í lið	> 50%	200	Títtraðir síðari skammtar samkvæmt klínískri svörun og til að viðhalda þeirri lágmarksvirkni storkuþáttar VIII sem stefnt er að	Með skömmtun á 4 til 12 klst. fresti má stilla tíðnina samkvæmt klínískri svörun og mældri virkni storkuþáttar VIII
Meiriháttar miðlungsmikil eða alvarleg blæðing í vöðva, aftan skinu, í meltingarfærum eða innan höfuðkúpu	> 80%			

Batafasi

Þegar blæðingarsvörun kemur fram, yfirleitt innan fyrstu 24 klukkustundanna, skal halda áfram gjöf OBIZUR í skammti sem viðheldur 30-40% lágmarksvirkni storkuþáttar VIII þar til stjórn hefur náðst á blæðingum. Hámarksvirkni storkuþáttar VIII í blóði má ekki fara yfir 200%.

Lengd meðferðar fer eftir klínísku mati.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun OBIZUR hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Heildarmagn af uppleystu OBIZUR skal gefa með hraða sem nemur 1 til 2 ml á mínútu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, hamstraprótíni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðfædd dreyrasýki A með mótefnum (Congenital Haemophilia A with Inhibitors (CHAWI)) (sjá kafla 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Skammtar

Upphafsskammtar lægri en ráðlagðir 200 e./kg skammtar hafa verið tengdir skorti á verkun (sjá kafla 4.2).

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð eru möguleg við notkun OBIZUR. Lyfið inniheldur snefil af hamstraprótnum.

Ef ofnæmiseinkenni koma fram skal ráðleggja sjúklingum að hætta tafarlaust notkun lyfsins og hafa samband við lækinn. Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu einkenni ofnæmisviðbragða, þ. á m. ofsakláða, útbreiddan ofsakláða, þynsli fyrir brjósti, önghljóð, lágþrýsting og bráðaofnæmi.

Ef um lost er að ræða skal veita viðeigandi meðferð við losti.

Hemlar

Mælt er með því að prófað sé fyrir and-rpFVIII mótefnum áður en meðferð með OBIZUR er hafin. Læknirinn getur ákveðið að hefja meðferð áður en prófniðurstöðurnar liggja fyrir.

Meðferðarákvarðanir er hægt að styðja frekar með eftirliti með styrk storkupáttar VIII. Hamlandi mótefni gegn storkupætti VIII úr svínum (mæld með því að nota afbrigði af Nijmegen-fráviki Bethesda-prófsins) komu fram fyrir og eftir útsetningu fyrir OBIZUR. Skortur á verkun getur verið vegna hamlandi mótefna gegn OBIZUR. Hemlatítrar sem voru allt að 29 Bethesda-einingar voru skráðir í upphafi þó sjúklingar hafi brugðist jákvætt við OBIZUR. Mælt er með því að meðferðin sé byggð á klínísku mati og ekki á greiningu á hamlandi mótefnum með Bethesda-prófinu.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með OBIZUR hefur einnig verið greint frá ónæmisminnisviðbragð samfara aukinni hömlum gegn manna storkupætti VIII og/eða storkupætti VIII úr svínum. Þessi aukning á ónæmisminni kann að valda skorti á verkun. Ef grunur er um slík hamlandi mótefni gegn OBIZUR og fyrir liggur skortur á verkun skal íhuga önnur meðferðarúrræði.

Skortur er á klínískum upplýsingum um myndun hamlandi mótefna gegn OBIZUR í kjölfar endurtekinna gjafa. Því skal aðeins gefa OBIZUR þegar það er talið klínískt nauðsynlegt. Útbreiddur purpuri í húð krefst ekki endilega meðferðar.

OBIZUR er framleitt með samrunaerfðatækni í nýrnafrumum ungra hamstra. Mótefni gegn nýrnafrumuprótnum ungra hamstra greindust ekki hjá sjúklingum eftir útsetningu fyrir OBIZUR.

Hjarta- og æðakvillar

Hjá sjúklingum með sögu um áhættuþætti í hjarta og æðum kann uppbótarmeðferð með storkupætti VIII að auka hættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

Segamyndun

Mikil og viðvarandi virkni storkupáttar VIII í blóði getur gert sjúklinga viðkvæmari fyrir segareki. Áhættan er einkum hjá sjúklingum með fyrirbyggjandi hjarta- og æðasjúkdóma og öldruðum.

Eftirlit með meðferð

Virkni storkupáttar VIII sem ákvörðuð er með litmyndandi prófi er almennt lægri en virkni storkupáttar VIII sem ákvörðuð er með eins þreps storkuprófi. Mælingar á virkni storkupáttar VIII skulu alltaf framkvæmdar með sömu mæliaðferð hjá hverjum sjúklingi. Mælt er með eins þreps storkuprófi þar sem það hefur verið notað til að ákvarða styrk og meðalendurnýtingarhlutfall OBIZUR (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjálparefni

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 4,6 mg af natríum í hverjum 1 ml af blandaðri lausn í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,23% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Hver skammtur inniheldur mörg hettuglös.

T.d. þegar um er að ræða sjúkling sem er 70 kg sem fær ráðlagða skammtinn 200 e/kg þarf að gefa 28 hettuglös sem þýðir að inntaka natríums í hverri meðferð er 128,8 mg. Þetta jafngildir 6,44% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Pólýsorbitinnihald

Lyfið inniheldur 0,05 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,05 mg í hverjum ml af blandaðri lausn. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hefur verið tilkynnt um milliverkanir OBIZUR við önnur lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Ekki hafa verið gerðar æxlunarrannsóknir á dýrum með OBIZUR. Reynsla af notkun OBIZUR á meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti liggur ekki fyrir. OBIZUR ætti því aðeins að nota á meðgöngu og við brjóstagjöf ef brýna nauðsyn ber til.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

OBIZUR hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð (sem geta verið ofsabjúgur, sviði og stingir á stungustað, hrollur, andlitsroði, útbreiddur ofsakláði, höfuðverkur, ofsakláði, lágþrýstingur, svefnhöfði, ógleði, órói, hraðtaktur, þyngsl fyrir brjósti, náladofi, uppköst og önghljóð) eru hugsanleg og geta í sumum tilfellum þróast yfir í alvarlegt bráðaofnæmi (þ.m.t. lost) (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með áunna dreyrasýki kunna að mynda hamlandi mótefni gegn storkupætti VIII úr svínum. Myndun hamlandi mótefna, þar með talin ónæmisminnisviðbragð, getur valdið skorti á verun.

Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér að neðan er sett fram samkvæmt MedDRA flokkunarkerfinu (SOC og viðeigandi heiti). Í klínískri rannsókn á notkun OBIZUR við áunna dreyrasýki var öryggi metið hjá 29 fullorðnum sjúklingum. Nítján einstaklingar voru ekki með mælanlegan títra gegn storkupætti VIII úr svínum í

upphafi (< 0,6 BU/ml). Af þessum 19 einstaklingum voru tólf ekki með mælanlegan títra gegn storkuþætti VIII úr svínum eftir meðferðina, fimm voru með aukinn títra ($\geq 0,6$ BU/ml), tveir einstaklingar voru ekki með nein greind sýni eftir meðferð og sjö einstaklingar fengu ónæmisminnisviðbragð með aukinni hömlun ≥ 10 BU á manna storkuþætti VIII og/eða storkuþætti VIII raðbrigði svína.

Tíðni hefur verið skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Ónæmiskerfi	Ónæmisminnisviðbragð	Mjög algengar
Rannsóknaniðurstöður	Jákvætt próf fyrir hamlandi mótefnum gegn storkuþætti VIII úr svínum (sjá kafla 4.4)	Algengar

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Áhrifum af hærri en ráðlögðum skömmtnum af OBIZUR hefur ekki verið lýst.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingarlyf, storkuþættir, ATC flokkur: B02BD14

Verkunarháttur

OBIZUR er storkuþáttur VIII, raðbrigði svína, að undanskildu B-hneppi (susoctocog alfa) framleitt með raðbrigðaerfðatækni. Það er glýkóprótín.

Strax eftir að lyfið er komið út í blóðrás sjúklingsins, binst storkuþáttur VIII við von Willebrands-storkuþátt (vWF). Storkufléttan storkuþáttur VIII/von Willebrands samanstendur af tveimur sameindum (storkuþætti VIII og von Willebrands-storkuþætti) sem hafa ólíka lífeðlisfræðilega verkun. Virkjaður storkuþáttur VIII verkar sem fylgipáttur fyrir virkjaðan storkuþátt IX við að hraða umbreytingu storkuþáttar X yfir í virkjað form storkuþáttar X, sem breytir að lokum prótrombín í trombín. Trombín breytir síðan fíbrínógeni í fíbrín og þá getur storkumyndun átt sér stað.

Áunnin dreyrasyki er mjög sjaldgæf blæðingarröskun þar sem sjúklingar með eðlileg gen storkuþáttar VIII þróa hamlandi sjálfsmótefni sem beinast gegn storkuþætti VIII. Þessi sjálfsmótefni hlutleysa manna storkuþátt VIII í blóðrásinni og valda þannig skorti á storkuþætti VIII. Mótefni í blóðrásinni (hemlar) sem beinast gegn manna storkuþætti VIII hafa litla eða enga krossvirkni gegn OBIZUR.

OBIZUR kemur tímabundið í stað hins bælda innræna storkuþáttar VIII sem nauðsynlegur er fyrir árangursríka blæðingarstöðvun.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun OBIZUR til meðferðar á alvarlegum blæðingarköstum hjá sjúklingum með áunna dreyrasýki með hamlandi sjálfsmótefnum gegn manna storkupætti VIII var rannsakað í framskyggðri, óslembaðri, opinni rannsókn hjá 28 sjúklingum (18 hvítum, 6 svörtum og 4 asískum). Á meðal þátttakenda í rannsókninni voru sjúklingar með blæðingu sem ógnaði lífi og/eða útlimum og krafðist sjúkrahúsinnlagnar.

Öll upphafsblæðingarköst sýndu fram á jákvæða svörun við meðferðinni 24 klst. eftir upphafsskammt að mati aðalrannsakanda. Jákvæð svörun var þegar blæðing hafði stöðvast eða minnkað, klínískur bati kom fram eða þegar virkni storkupáttar VIII var meiri en fyrirfram ákveðið markmið.

Jákvæð svörun kom fram hjá 95% (19/20) sjúklinga sem metnir voru eftir 8 klst. og 100% (18/18) eftir 16 klst. Til viðbótar við svörun við meðferð, var heildarárangur meðferðarinnar metinn af rannsakandanum á grundvelli getu hans/hennar til að stöðva eða minnka skammtinn og/eða tíðni skammta af OBIZUR. Alls náðu 24/28 (86%) árangursríkri stjórn (lausn) á upphafsblæðingarkastinu. Af þeim sjúklingum sem fengu OBIZUR sem fyrsta meðferðarvalkost, sem skilgreindir voru sem þeir sem ekki höfðu notað blæðingarlyf rétt fyrir fyrstu meðferðina með OBIZUR, tilkynntu 16/17 (94%) um endanlegan árangur meðferðarinnar. Ellefu sjúklingar höfðu fengið blæðingarlyf (t.d. rFVIIa, virkjað prótrombínfléttuþykknir, tranexamsýru) fyrir fyrstu meðferðina með OBIZUR. Af þessum 11 sjúklingum, skilaði meðferðin árangri hjá átta (73%).

Miðgildi skammtsins til inndælingar fyrir árangursríka meðferð á frumblæðingunni var 133 e./kg og miðgildi heildarskammtsins var 1.523 e./kg í 6 daga að miðgildi. Miðgildi fjölda daglegra innrennsla á sjúkling var 1,76 (á bilinu: 0,2 til 5,6). Á fyrstu 24 klst. var miðgildi heildarskammtsins 493 e./kg notað í klínískri rannsókn á miðgildi þriggja innrennsla. Þegar þörf var á meðferð umfram 24 klst. var miðgildi heildarskammtsins 1.050 e./kg notað ásamt miðgildi 10,5 innrennsla (miðgildi skammtsins 100 e./kg) til að meðhöndla blæðingarkast.

Í klínísku rannsókninni á OBIZUR fyrir áunna dreyrasýki var unnt að meta öryggi hjá 29 fullorðnum sjúklingum. Nítján einstaklingar voru ekki með mælanlegan títra gegn storkupætti VIII úr svínum í upphafi (< 0,6 BU/ml). Af þessum 19 einstaklingum voru tólf ekki með mælanlegan títra gegn storkupætti VIII úr svínum eftir meðferðina, fimm voru með aukinn títra ($\geq 0,6$ BU/ml), tveir einstaklingar voru ekki með nein greind sýni eftir meðferð og sjö einstaklingar fengu ónæmisminnisviðbragð með aukinni hömlun ≥ 10 BU á manna storkupætti VIII og/eða storkupætti VIII raðbrigði svína.

Í klínísku rannsókninni á OBIZUR hjá sjúklingum með meðfædda dreyrasýki A með FVIII mótefnum (CHAWI) sem gengust undir aðgerð, fengu 5 einstaklingar ónæmisminnisviðbrögð af 8 fullorðnum sjúklingum sem öryggi var metið hjá.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á OBIZUR hjá öllum undirhópum barna við meðferð á áunninni dreyrasýki (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar um 5 sjúklinga með áunna dreyrasýki meðan þeir eru ekki blæðandi eru settar fram í töflu 1.

Tafla 1: Einstaklingsbundnar lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar um virkni storkupáttar VIII eftir gjöf á lokaskammti OBIZUR til 5 sjúklinga með áunna dreyrasýki. Sjúklingum blæddi ekki. Virkni storkupáttar VIII var mæld með eins þreps storkuprófi.

Sjúklingum	Skammtur (e.)	Skammtur (e./kg)	Virkni storkupáttar VIII úr mönnum við upphafsgildi (%)	$t_{1/2}$ (klst.)	T_{max} (klst.)	A_{max} (%)	AUC_{0-t} (%t)	$AUC_{0-\infty}$ (%t)
1	5.000	76,7	89	17	0,42	213	3.124	4.988
2	2.934	30,0	18	4,6	0,42	100	694	712
3	7.540	144,2	3	5,3	0,45	74	473	492
4	9.720	206,8	0	1,8	0,50	53	122	135
5	10.000	133,3	Ekki tiltækt	4,2	0,75	178	1.583	1.686

A_{max} = hámarks merkjanleg % virkni; AUC_{0-t} = flatarmál undir blóðþéttni-tíma ferli frá tíma 0 til síðasta mælanlega styrks; $AUC_{0-\infty}$ = flatarmál undir blóðþéttni-tíma ferli frá tíma 0 framreiknað að óendanlegu; $t_{1/2}$ = lokahelmingunartími; T_{max} = tími að hámarks merkjanlegri % virkni.

Meðalendurnýtingarhlutfallið eftir upphafsskammtinn 200 e./kg var $1,06 \pm 0,75$ e./ml á e./kg (á bilinu 0,10–2,61) sem mælt var með eins þreps storkuprófinu.

Þrátt fyrir að virkni storkupáttar VIII sem ákvörðuð er með litmyndandi prófi sé almennt lægri en virkni storkupáttar VIII sem ákvörðuð er með eins þreps storkuprófi var virkni storkupáttar VIII eftir innrennsli hjá sjúklingum með áunna dreyrasýki í klínísku rannsókninni OBI-1-301 heldur hærri þegar hún var ákvörðuð með litmyndandi prófi en með eins þreps storkuprófinu (sjá kafla 4.4).

Hamlandi mótefni gegn OBIZUR voru mæld með því að nota afbrigði af Nijmegen-fráviki Bethesda-prófunaraðferðarinnar. Þrír sjúklingar sem tóku þátt í lyfjahvarfagreiningu voru með mælanlegan títer gegn hemli storkupáttar VIII úr svínum í upphafi ($\geq 0,6$ Bethesda-einingar (BU)/ml). Þrír af fimm sjúklingum höfðu enga mælanlega títra gegn storkupætti VIII úr svínum eftir meðferð ($< 0,6$ BU/ml miðað við síðustu tilkynntu niðurstöðu), tveir sjúklingar voru með mælanlegan títra gegn storkupætti VIII úr svínum ($\geq 0,6$ BU/ml).

Meðalhelmingunartími OBIZUR hjá níu matshæfum blæðandi sjúklingum var (um það bil) 10 klst. (á bilinu 2,6 til 28,6 klst.).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi eða eiturvekunum eftir endurtekna skammta. Hins vegar, í endurteknum rannsóknum á eiturvekunum eftir endurtekna skammta, reyndist tíðni og alvarleiki nýrahnoðrakovilla sem fram kom hjá öpum sem fengu OBIZUR í skömmtunum 75, 225 og 750 e./kg/dag í bláæð hafa tilhneigingu til að aukast með tímanum.

Dýrarannsóknir á æxlun hafa ekki verið gerðar með OBIZUR.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn

Pólýsorbit 80 (E433)
Natríumklóríð
Kalsíumklóríð díhýdrat (E509)
Súkrósi
Trómetamól
Trómetamólhýdróklóríð
Natríumsítrat (E331)

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Blandaða lausn á að nota strax eða eigi síðar en innan 3 klukkustunda frá blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C-8 °C). Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ein pakkning af OBIZUR inniheldur 1, 5 eða 10 af eftirfarandi:

- hettuglös með dufti (gler af gerð I) með tappa (bútýlgúmmí með filmu úr flúorfjölíðu) og innsigli sem flett er af;
- áfylltar (gler af gerð I) sprautur með tappa (brómóbútýlgúmmí með filmu úr flúorfjölíðu þeim megin sem snerting á sér stað) með brómóbútýlgúmmíloki á stútum og Luer-tengi;
- yfirfærslubúnaður fyrir vökva með innbyggðum plastfleini.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eftir blöndun er lausnin tær, litlaus, laus við aðskotaagnir og hefur pH-gildi 6,8 til 7,2. Osmólalstyrkur jafnalausnarinnar er á bilinu 59 til 65 10% mOsm/kg H₂O.

Skoða skal blandaða lyfið sjónrænt með tilliti til agna og mislitunar áður en það er gefið. Ekki má gefa lausnir sem innihalda agnir eða eru mislitar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Undirbúningur

Áður en þú byrjar blöndun þarftu eftirfarandi:

- Reiknaðan fjölda hettuglasa með stungulyfsstofni;
- Sama fjölda af 1 ml sprautum með leysi og dauðhreinsuð millistykki fyrir hettuglös;
- Sprittklúta;
- Stóra sæfða sprautu fyrir blandaða lyfið.

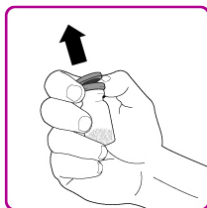
Aðferðirnar hér fyrir neðan eru almennar leiðbeiningar um undirbúning og blöndun OBIZUR. Endurtakið samkvæmt leiðbeiningum um blöndun fyrir hvert hettuglas með stungulyfsstofni sem blanda á.

Blöndun

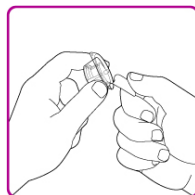
Viðhafið smitgát við blöndun lyfsins.

1. Látið OBIZUR hettuglasið með stungulyfsstofninum og áfylltu sprautuna með leysinum ná stofuhita.
2. Takið plastlokið af OBIZUR hettuglasinu með stungulyfsstofninum (**mynd A**).
3. Strjúkið af gúmmítappa hettuglassins með sprittklút (fylgir ekki) og látið þorna fyrir notkun.
4. Dragið pappírslokið af pakkningunni utan um millistykkið fyrir hettuglasið (**mynd B**). Gætið þess að snerta ekki Luer-tengið (endann) á miðju millistykkinu fyrir hettuglasið. Ekki taka millistykkið fyrir hettuglasið úr pakkningunni.
5. Komið pakkningunni með millistykkinu fyrir á hreinum fleti þannig að Luer-tengið vísi upp.
6. Brjótið innsiglislokið af áfylltu sprautunni með leysinum (**mynd C**).
7. Meðan haldið er fast í pakkninguna fyrir millistykkið, tengið áfylltu sprautuna með leysinum við millistykkið með því að þrýsta enda sprautunnar varlega ofan í Luer-tengið í miðju millistykkisins og snúið réttisælís þar til sprautan er föst. Ekki herða of mikið (**mynd D**).
8. Fjarlægið plastpakkninguna (**mynd E**).
9. Komið OBIZUR hettuglasinu með stungulyfsstofninum fyrir á hreinu, sléttu, hörðu yfirborði. Komið millistykkinu fyrir ofan á OBIZUR hettuglasinu með stungulyfsstofninum og ýtið fleini millistykkisins þétt í gegnum miðju gúmmíhringsins á OBIZUR hettuglasinu með stungulyfsstofninum þar til glæra plastlokið á hettuglasinu brotnar (**mynd F**).
10. Þrýstið stimplinum niður og sprautið öllum leysinum úr sprautunni hægt ofan í OBIZUR hettuglasið með stungulyfsstofninum.
11. Snúið lausninni varlega (í hringlaga hreyfingu) í OBIZUR hettuglasinu með stungulyfsstofninum án þess að fjarlægja sprautuna, þar til allt duftið er fullkomlega uppleyst/blandað (**mynd G**). Skoða skal blönduðu lausnina sjónrænt með tilliti til agna og mislitunar áður en hún er gefin. Ekki nota lausnina ef agnir eða mislitun er sýnileg.
12. Haldið á hettuglasinu og millistykkinu með annarri hendi, haldið þétt um sprautuhólk áfylltu sprautunnar með leysinum með hinni hendinni og skrúfið sprautuna rangsælís frá millistykki hettuglassins (**mynd H**).
13. Notið OBIZUR strax og innan 3 klst. eftir blöndun þegar lausnin er geymd við stofuhita.

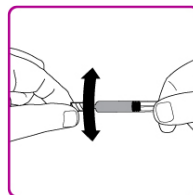
Mynd A



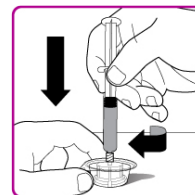
Mynd B



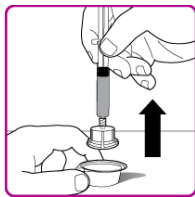
Mynd C



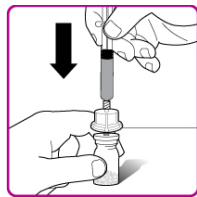
Mynd D



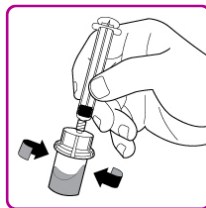
Mynd E



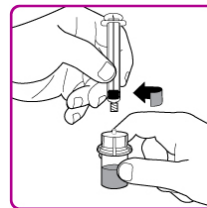
Mynd F



Mynd G



Mynd H



Lyfjagjöf

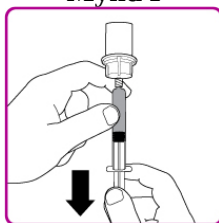
Eingöngu til inndælingar í bláæð.

- Skoðið blönduðu OBIZUR lausnina með tilliti til agna og mislitunar áður en lyfið er gefið. Lausnin á að vera tær og litlaus. Ekki gefa lausnina ef agnir eða mislitun er sýnileg.
- Gefið ekki OBIZUR í sömu slöngu eða íláti með öðrum lyfjum til inndælingar.

Að viðhafðri smitgát skal gefa lyfið samkvæmt eftirfarandi aðferð:

1. Þegar innihald allra hettuglasanna hefur verið leyst upp skal festa stóra sprautu við millistykkið með því að þrýsta enda sprautunnar varlega ofan í Luer-tengið í miðju millistykkisins og snúa réttisælis þangað til sprautan er föst.
2. Hvolfið hettuglasinu, þrýstið loftinu úr sprautunni inn í hettuglasið og dragið blandað OBIZUR inn í sprautuna (**mynd I**).
3. Skrófið stóru sprautuna rangsælis af millistykkinu og endurtakið þetta ferli fyrir öll blönduð hettuglös OBIZUR þar til heildarrúmmálinu sem gefa skal er náð.
4. Gefið uppleyst OBIZUR í bláæð með hraða sem nemur 1 til 2 ml á mínútu.

Mynd I



7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vín
AUSTURRÍKI
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. nóvember 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. nóvember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford
MA 01757
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vín
Austurríki

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en OBIZUR er sett á markað í hverju aðildarríki fyrir sig skal markaðsleyfishafi ná samkomulagi við þar til bært yfirvald um innihald og fyrirkomulag fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingaraðferð og alla aðra þætti áætlunarinnar.

Fræðsluáætlunin miðar að því að draga úr hættunni á rangri skömmtun lyfja.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem OBIZUR er markaðssett fái allir heilbrigðisstarfsmenn sem búast má við að ávísi og skammti OBIZUR aðgang að eða afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðsluefni fyrir lækna.

Fræðsluefni fyrir lækna skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs;
- Efni til þjálfunar fyrir heilbrigðisstarfsfólk.

Efni til þjálfunar fyrir heilbrigðisstarfsfólk skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Bækling fyrir heilbrigðisstarfsfólk sem inniheldur ítarlega útreikninga á fjölda hettuglasa fyrir sjúkling sem vegur 70 kg, sem dæmi;
- Myndskeið á netinu sem útskýrir frekar útreikningana og gjöf lyfsins.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI
UM UN DANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að tryggja viðunandi eftirlit með verkun og öryggi OBIZUR í meðferð við blæðingarköstum hjá sjúklingum með áunna dreyrasýki af völdum mótefna gegn storkuþætti VIII, skal markaðsleyfishafinn árlega leggja fram uppfærðar upplýsingar varðandi öryggi og verkun OBIZUR.	Á hverju ári með árlega endurmatinu.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

OBIZUR 500 e. stungulyfsstofn og leysir, lausn
susoctocog alfa

2. VIRKT EFNI

Einn ml af lausn inniheldur 500 e. af susoctocog alfa storkubætti VIII gegn dreyrasyki (framleitt með samrunaerfðatækni) raðbrigði svína, eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: pólýsorbit 80 (E433), natríumklóríð, kalsíumklóríð díhýdrat (E509), súkrósi, trómetamól, trómetamólhýdróklóríð, natríumsítrat (E331).
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

Eitt, fimm eða tíu hettuglös
Ein, fimm eða tíu áfylltar sprautur með leysi
Eitt, fimm eða tíu millistykki fyrir hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Notið strax eða innan 3 klst. eftir blöndun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
1221 Vín
AUSTURRÍKI

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1035/001 1 hettuglas
EU/1/15/1035/002 5 hettuglös
EU/1/15/1035/003 10 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM
LÍTILLA EININGA**

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

OBIZUR 500 e. stungulyfsstofn, lausn
susoctocog alfa
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Einnota.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 e.

6. ANNAD

Kennimerki Baxalta

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM
LÍTILLA EININGA**

MERKIMIÐI Á ÁFYLLTRI SPRAUTU FYRIR LEYSINN

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Leysir fyrir OBIZUR
vatn fyrir stungulyf

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

OBIZUR 500 e. stungulyfsstofn og leysir, lausn susoctocog alfa

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um OBIZUR og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota OBIZUR
3. Hvernig nota á OBIZUR
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á OBIZUR
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um OBIZUR og við hverju það er notað

OBIZUR inniheldur virka efnið susoctocog alfa sem er storkupáttur VIII gegn dreyrasýki, raðbrigði svína. Storkupáttur VIII er nauðsynlegur til að blóðið storkni og blæðingar stöðvist. Hjá sjúklingum með áunna dreyrasýki starfar storkupáttur VIII ekki rétt vegna þess að sjúklingurinn er með mótefni gegn sínum eigin storkupætti VIII, sem hlutleysir storkupáttinn í blóðinu.

OBIZUR er notað til meðferðar á blæðingarköstum hjá fullorðnum með áunna dreyrasýki (blæðingarsjúkdóm af völdum skorts á virkni storkupáttar VIII vegna mótefnamyndunar). Þessi mótefni hafa minni hlutleysandi áhrif gegn OBIZUR en gegn manna storkupætti VIII.

OBIZUR endurheimtir virknina í storkupætti VIII og hjálpar blóðinu við að mynda storku á blæðingarstaðnum.

2. Áður en byrjað er að nota OBIZUR

Lyfið er eingöngu ætlað til notkunar á sjúkrahúsi. Það krefst eftirlits með blæðingarástandi sjúklingsins.

Ekki má nota OBIZUR

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir susoctocog alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þú ert með ofnæmi fyrir hamstraprótínunum (snefilmagn getur verið til staðar í OBIZUR af völdum framleiðsluferlisins);
- ef þú ert með meðfædda dreyrasýki A með mótefnum.

Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum áður en lyfið er gefið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en OBIZUR er gefið.

Ofnæmi

Mjög sjaldgæfur möguleiki er fyrir hendi að þú fái bráðafnæmi gegn OBIZUR. Þú þarft að þekkja fyrstu einkenni ofnæmisviðbragða (sjá upplýsingar um einkenni í kafla 4). Ef vart verður við einhver þessara einkenna skal hætta inndælingu. Alvarleg einkenni eins og öndunarörðugleikar og (næstum) yfirlið þarfnast tafarlausrar bráðameðferðar á sjúkrahúsi.

Hamlandi mótefni

Læknirinn gæti athugað hvort þú sért með hamlandi mótefni gegn storkupætti VIII úr svínum og aukning á þessum mótefnum.

Læknirinn mun athuga storkupátt VIII í blóði til að staðfesta að þér hafi verið gefið nægilegt magn af storkupætti VIII. Læknirinn mun einnig athuga hvort nægileg stjórn hafi náðst á blæðingunni.

Hjarta- og æðakvillar

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með eða hefur sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða ef þú ert í þekktum áhættuhóp fyrir segamyndun (sjúkdómar af völdum blóðtappa í eðlilegu æðakerfi), því að ekki er hægt að útiloka að segarekssjúkdómar þróist við hátt og varanlegt magn storkupáttar VIII í blóði.

Börn og unglingar

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun OBIZUR hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða OBIZUR

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Engar milliverkanir OBIZUR við önnur lyf eru þekktar.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

OBIZUR hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

OBIZUR inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 4,6 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum millilítra þegar það er tilbúið. Þetta jafngildir 0,23% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæði skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Hver skammtur inniheldur mörg hettuglös.

Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert á natríumskertu fæði.

OBIZUR inniheldur pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur allt að 0,05 mg af pólýsorbati 80 í hverjum ml af blandaðri lausn sem jafngildir 0,05 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segðu læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á OBIZUR

Meðferð með OBIZUR skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðhöndlun sjúklinga með dreyrasýki (blæðingarsjúkdóma).

Læknirinn mun reikna út skammtinn af OBIZUR (í einingum eða e.) eftir ástandi þínu og líkamsþyngd. Tíðni og lengd lyfjagjafa ræðst af því hve vel OBIZUR verkar fyrir þig. Venjulega er uppbótarmeðferðin með OBIZUR tímabundin meðferð þar til blæðingar stöðvast eða mótefnum gegn þínum eigin storkupætti VIII hefur verið eytt.

Læknirinn mun hafa eftirlit með þér vegna mótefna gegn OBIZUR.

Ráðlagður upphafsskammtur er 200 e. á kílógramm líkamsþyngdar, gefið með inndælingu í bláæð.

Læknirinn mun mæla virkni storkupáttar VIII reglulega til að ákveða síðari skammta og tíðni meðferðar með OBIZUR.

Blæðingin svarar yfirleitt á fyrstu 24 klst., læknirinn mun aðlaga skammtinn og lengd meðferðar með OBIZUR þar til blæðingin stöðvast.

Heildarmagn af uppleystu OBIZUR skal gefa með hraða sem nemur 1 til 2 ml á mínútu.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) koma fram verður strax að hætta inndælingu. Þú verður að hafa strax samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtöldum byrjunareinkennum ofnæmisviðbragða:

- Þroti í vörum og tungu;
- Sviði og stingir á stungustað;
- Hrollur, andlitsroði;
- Ofsakláði, útbreiddur kláði;
- Höfuðverkur, lágur blóðþrýstingur;
- Svefnhöfgi, ógleði, órói;
- Hraður hjartsláttur, þyngsli fyrir brjósti;
- Náladofi, uppköst;
- Önghljóð.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Myndun mótefna gegn lyfinu og aukning mótefna sem fyrir eru, sem getur valdið skertri virkni og áframhaldandi blæðingu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á OBIZUR

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, hettuglasinu eða áfylltu sprautunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C-8 °C).

Má ekki frjósa.

Notið blönduðu lausnina strax en ekki lengur en í 3 klst. eftir að duftið hefur verið leyst upp.

Eftir blöndun á lausnin að vera tær og litlaus.

Ekki gefa lausnina ef agnir eða mislitun er sýnileg.

Þar sem lyfið er notað á sjúkrahúsi ber starfsfólk sjúkrahússins ábyrgð á réttri geymslu lyfsins, bæði fyrir og meðan á notkun þess standur, sem og réttri förgun.

Heiti og lotunúmer

Eindregið er mælt með því að í hvert sinn sem OBIZUR er notað sé heiti og lotunúmer lyfsins skráð af heilbrigðisstarfsmanni til að tryggja að hægt sé að tengja meðferðina við framleiðslulotu lyfsins.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

OBIZUR inniheldur

- Virka innihaldsefnið er susoctocog alfa (storkubáttur VIII gegn dreyrasýki, raðbrigði svína og framleitt með samrunaerfðatækni). Hvert hettuglas með stungulyfsstofni inniheldur 500 e. af susoctocog alfa.
- Önnur innihaldsefni í stungulyfsstofninum eru pólýsorbit 80 (E433) (sjá kafla 2, „OBIZUR inniheldur pólýsorbit 80“), natríumklóríð (sjá kafla 2, „OBIZUR inniheldur natríum“), kalsíumklóríð díhýdrat (E509), súkrósi, trómetamól, trómetamólhýdróklóríð og natríumsítrat (E331).
- Leysirinn er 1 ml sæft vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti OBIZUR og pakkingastærðir

Ein pakking inniheldur 1, 5 eða 10 af eftirfarandi:

- Hettuglas úr gleri með OBIZUR 500 e. hvítu dufti með gúmmítappa með filmu úr flúorfjölliðu og innsigli sem flett er af;
- Áfyllt glersprauta með 1 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf með gúmmiloki með filmu úr flúorfjölliðu á stútnum og Luer-tengi;
- Yfirfærslubúnaður fyrir vökva með innbyggðum plastfleini.

Markaðsleyfishafi

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vín
Austurríki

Framleiðandi

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vín
Austurríki

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

LEIÐBEININGAR FYRIR BLÖNDUN OG LYFJAGJÖF

Undirbúningur

Áður en þú byrjar blöndun þarftu eftirfarandi:

- Reiknaðan fjölda hettuglasa með stungulyfsstofni;
- Sama fjölda af 1 ml sprautum með leysi og dauðhreinsuð millistykki fyrir hettuglös;
- Sprittklúta;
- Stóra sæfða sprautu fyrir blandaða lyfið.

Aðferðirnar hér fyrir neðan eru almennar leiðbeiningar um undirbúning og blöndun OBIZUR. Endurtakið samkvæmt leiðbeiningum um blöndun fyrir hvert hettuglas með stungulyfsstofni sem blanda á.

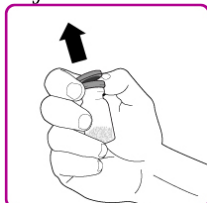
Blöndun

Viðhafið smitgát við blöndun lyfsins.

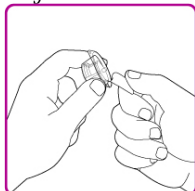
1. Látið OBIZUR hettuglasið með stungulyfsstofninum og áfylltu sprautuna með leysinum ná stofuhita.
2. Takið plastlokið af OBIZUR hettuglasinu með stungulyfsstofninum (**mynd A**).
3. Strjúkið af gúmmítappa hettuglassins með sprittklút (fylgir ekki) og látið þorna fyrir notkun.
4. Dragið pappírslokið af pakkningunni utan um millistykkið fyrir hettuglasið (**mynd B**). Gætið þess að snerta ekki Luer-tengið (endann) á miðju millistykkinu fyrir hettuglasið. Ekki taka millistykkið fyrir hettuglasið úr pakkningunni.
5. Komið pakkningunni með millistykkinu fyrir á hreinum fleti þannig að Luer-tengið vísi upp.
6. Brjótið innsiglið af áfylltu sprautunni með leysinum (**mynd C**).
7. Meðan haldið er fast í pakkninguna fyrir millistykkið, tengið áfylltu sprautuna með leysinum við millistykkið með því að þrýsta enda sprautunnar varlega ofan í Luer-tengið í miðju millistykkisins og snúið réttisælis þar til sprautan er föst. Ekki herða of mikið (**mynd D**).
8. Fjarlægið plastpakkninguna (**mynd E**).
9. Komið OBIZUR hettuglasinu með stungulyfsstofninum fyrir á hreinu, sléttu, hörðu yfirborði. Komið millistykkinu fyrir ofan á OBIZUR hettuglasinu með stungulyfsstofninum og ýtið fleini millistykkisins þétt í gegnum miðju gúmmíhringsins á OBIZUR hettuglasinu með stungulyfsstofninum þar til glæra plastlokið á hettuglasinu brotnar (**mynd F**).

10. Þrýstið stimplinum niður og sprautið öllum leysinum úr sprautunni hægt ofan í OBIZUR hettuglasið með stungulyfsstofninum.
11. Snúið lausninni varlega (í hringlaga hreyfingu) í OBIZUR hettuglasinu með stungulyfsstofninum án þess að fjarlægja sprautuna, þar til allt duftið er fullkomlega uppleyst/blandað (**mynd G**). Skoða skal blönduðu lausnina sjónrænt með tilliti til agna og mislitunar áður en hún er gefin. Ekki nota lausnina ef agnir eða mislitun er sýnileg.
12. Haldið á hettuglasinu með stungulyfsstofninum og millistykkinu með annarri hendi, haldið þétt um sprautuhólk áfylltu sprautunnar með leysinum með hinni hendinni og skrífið sprautuna rangsælis frá millistykki hettuglassins (**mynd H**).
13. Notið OBIZUR strax og innan 3 klst. eftir blöndun þegar lausnin er geymd við stofuhita.

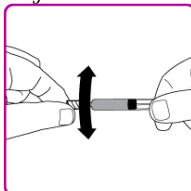
Mynd A



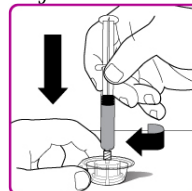
Mynd B



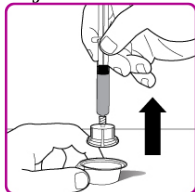
Mynd C



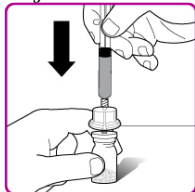
Mynd D



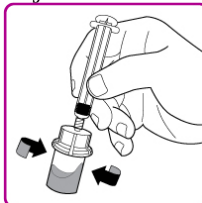
Mynd E



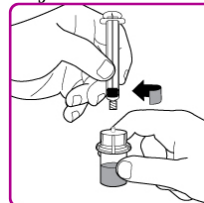
Mynd F



Mynd G



Mynd H



Lyfjagjöf

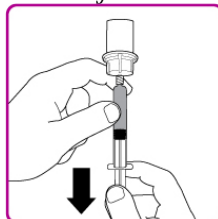
Eingöngu til inndælingar í bláæð.

- Skoðið blönduðu OBIZUR lausnina með tilliti til agna og mislitunar áður en lyfið er gefið. Lausnin á að vera tær og litlaus. Ekki gefa lausnina ef agnir eða mislitun er sýnileg.
- Gefið ekki OBIZUR í sömu slöngu eða íláti með öðrum lyfjum til inndælingar.

Að viðhafðri smitgát skal gefa lyfið samkvæmt eftirfarandi aðferð:

1. Þegar innihald allra hettuglasanna hefur verið leyst upp skal festa stóra sprautu við millistykkið með því að þrýsta enda sprautunnar varlega ofan í Luer-tengið í miðju millistykkisins og snúa réttisælis þangað til sprautan er föst.
2. Hvolfið hettuglasinu, þrýstið loftinu úr sprautunni inn í hettuglasið og dragið blandað OBIZUR inn í sprautuna (**mynd I**).
3. Skrífið stóru sprautuna rangsælis af millistykkinu og endurtakið þetta ferli fyrir öll blönduð hettuglös OBIZUR þar til heildarrúmmálinu sem gefa skal er náð.
4. Gefið uppleyst OBIZUR í bláæð með hraða sem nemur 1 til 2 ml á mínútu.

Mynd I



Ráðlagður upphafsskammtur af OBIZUR fyrir sjúkling er reiknaður með eftirfarandi formúlu:

$$\text{Upphafsskammtur (e./kg)} \div \text{Styrkleiki lyfs (e./hettuglas)} \times \text{líkamsþyngd (kg)} = \text{Fjöldi hettuglasa}$$

T.d. fyrir 70 kg sjúkling er fjöldi hettuglasa í upphafsskammti reiknaður sem hér segir:

$$200 \text{ e./kg} \div 500 \text{ e./hettuglas} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ hettuglös}$$

Skömmtnun

Ráðlagður upphafsskammtur er 200 e. á kílógramm líkamsþyngdar, gefið með inndælingu.

Tegund blæðingar	Lágmarksvirkni storkupáttar VIII sem stefnt er að (einingar á dl eða % af eðlilegu)	Upphafsskammtur (einingar á kg)	Framhaldsskammtur	Tíðni og lengd framhaldsskömmtnunar
Lítill til miðlungsmikil í grunnlægum vöðva/engin skerðing í tauga-æðakerfi eða blæðing í lið	> 50%	200	Títtraðir síðari skammtar samkvæmt klínískri svörun og til að viðhalda þeirri lágmarksvirkni storkupáttar VIII sem stefnt er að	Með skömmtnun á 4 til 12 klst. fresti má stilla tíðnina samkvæmt klínískri svörun og mældri virkni storkupáttar VIII
Meiriháttar miðlungsmikil eða alvarleg blæðing í vöðva, aftan skinu, í meltingarfærum eða innan höfuðkúpu	> 80%			