

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

OBIZUR 500 V milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename miltelių flakone nominaliai yra 500 vienetų susoktokogo alfa, kiaulės sekos antihemofilinio VIII faktoriaus (rDNR), iš kurio pašalintas B domenas.

OBIZUR sudėtyje po paruošimo yra apytiksliai 500 V/ml susoktokogo alfa.

Vaistinio preparato stiprumas (V) nustatomas atliekant vieno etapo krešėjimo tyrimą (OSCA). Specifinis OBIZUR aktyvumas yra maždaug 10 000 V/mg baltymo.

OBIZUR (kiaulės sekos antihemofilinis VIII faktorius (rDNR) yra išgrynintas baltymas, sudarytas iš 1 448 aminorūgščių. Apytikslė jo molekulinė masė yra 175 kDa.

Jis išgaunamas rekombinantinės DNR technologijos būdu iš žiurkėnų jauniklių inkstų (BHK) ląstelių. BHK ląstelės auginamos terpėje, kurioje yra fetalinio jaučio serumo. Gamybės procese nenaudojamas žmogaus serumas ir žmogaus baltymų preparatai bei jokios papildomos gyvūninės kilmės medžiagos.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvieno flakono viename ml paruošto tirpalo yra 4,6 mg (198 mM) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Milteliai yra baltos spalvos.

Tirpiklis yra skaidrus ir bespalvis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pacientų, sergančių įgyta hemofilija, sukelta VIII faktoriaus antikūnų, kraujavimo epizodų gydymas.

OBIZUR skirtas suaugusiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą OBIZUR turėtų prižiūrėti gydytojas, turintis patirties gydant hemofiliją (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo stebėjimas

Vaistinis preparatas skirtas vartoti tik ligoninėje gulintiems pacientams. Jį skiriant, būtina kliniškai stebėti paciento kraujavimo būklę.

Vartotinos dozės ir pakartotinių infuzijų dažniui nustatyti gydymo kurso metu patartina tinkamai stebėti VIII faktoriaus lygius (žr. 4.4 skyrių). Konkrečių pacientų atsakas į VIII faktorių gali skirtis, pasireiškiant skirtingam pusinės eliminacijos periodui ir sveikimui. Gali būti reikalingas dozės, pagrįstos kūno svoriu, koregavimas per mažo arba per didelio svorio pacientams.

Ypač didelių chirurginių intervencijų atveju yra būtinas atidus pakeičiamojo gydymo stebėjimas, tuo tikslu atliekant krešėjimo analizę (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje tyrimą).

Naudojant *in vitro* tromboplastino laiku (aPTT) paremtą vieno etapo krešėjimo tyrimą VIII faktoriaus aktyvumui nustatyti paciento kraujo mėginiuose, plazmos VIII faktoriaus aktyvumo rezultatai gali būti stipriai paveikti tiek aPTT reagento, tiek tyrime naudoto referencinio standarto. Taip pat gali būti ryškių neatitikimų tarp tyrimo rezultatų, gautų iš aPTT paremto vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimo ir chromogeninio tyrimo pagal Europos farmakopėjos (Ph. Eur.) standartus. Tai ypač svarbu, jei keičiamos laboratorijos ir (ar) tyrimui atlikti naudoti reagentai.

Dozavimas

OBIZUR dozė, vartojimo dažnis ir gydymo trukmė priklauso nuo kraujavimo vietos, apimties, kraujavimo epizodų sunkumo, tikslinio VIII faktoriaus aktyvumo ir nuo paciento klinikinės būklės.

Skiriamo VIII faktoriaus vienetų skaičius išreikštas vienetais (V), gautais taikant vidinį standartą, kuris buvo sukalibruotas pagal dabartinį VIII faktoriaus preparatų Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) standartą. Vienas VIII faktoriaus aktyvumo vienetas (V) atitinka VIII faktoriaus kiekį viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 200 V vienam kilogramui kūno svorio, ji skirta leisti į veną (žr. 6.6 skyrių).

Reikiama pradinė OBIZUR dozė pacientui apskaičiuojama pagal šią formulę:

Pradinė dozė (V/kg) ÷ vaistinio preparato stiprumas (V/flakone) × kūno svoris (kg) = flakonų skaičius

pvz., 70 kg sveriančiam pacientui pradinės dozės flakonų skaičius bus apskaičiuojamas, kaip nurodyta toliau:

$$200 \text{ V/kg} \div 500 \text{ V/flakone} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ flakonai}$$

Stebėkite VIII faktoriaus aktyvumą ir paciento klinikinę būklę 30 minučių po pirmosios injekcijos ir 3 valandas po OBIZUR suleidimo.

Stebėkite VIII faktoriaus aktyvumą prieš pat suleidžiant paskesnes dozes ir 30 minučių po jų. Žr. toliau pateiktą lentelę, kurioje nurodytos rekomendacinės mažiausio tikslinio VIII faktoriaus aktyvumo vertės.

VIII faktoriaus aktyvumą matuoti rekomenduojama atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą, kadangi šis metodas buvo taikomas nustatant OBIZUR stiprumą ir vidutinį kompensavimo greitį (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Dozė ir vartojimo dažnis turi būti pagrįsti VIII faktoriaus aktyvumo rezultatais (kurie neturi viršyti rekomenduojamų ribų) ir gautu klinikiu atsaku.

Jei prieš gydymą atlikto antikūnų prieš rpFVIII tyrimo rezultatas yra neigiamas, kaip pradinė gydymo dozė gali būti skiriama mažesnė nei rekomenduojama 200 V/kg dozė. Reikia atidžiai stebėti klinikinį atsaką, nes mažesnė nei 200 V/kg dozė gali būti nepakankamai veiksminga (žr. 4.4 skyrių).

Nėra pakankamai duomenų apie veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems įgyta hemofilija (žr. 5.1 skyrių).

Pradinė fazė

Kraujavimo tipas	Mažiausias tikslinis VIII faktoriaus aktyvumas (vnt./dl arba % įprastinio aktyvumo)	Pradinė dozė (vnt./kg)	Paskesnė dozė	Paskesnės dozės vartojimo dažnis ir trukmė
Lengvas ir vidutinio sunkumo paviršinis raumenų / nėra neurovaskulinių sutrikimų ir kraujavimo į sąnarius	> 50 %	200	Paskesnę dozę reikia titruoti atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir išlaikant žemiausią tikslinį VIII faktoriaus aktyvumą	Dozė vartojama kas 4–12 valandų, dažnis gali būti koreguojamas atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir išmatuotą VIII faktoriaus aktyvumą
Stiprus vidutinio sunkumo ir sunkus kraujavimas į raumenis, retroperitoninis kraujavimas, kraujavimas į virškinimo traktą, kraujavimas kaukolės viduje	> 80 %			

Gijimo fazė

Kraujavimui sumažėjus, dažniausiai per pirmas 24 valandas, toliau skirkite OBIZUR dozę, kurią vartojant išlaikomas žemiausias 30–40 % VIII faktoriaus aktyvumas, kol kraujavimas tampa kontroliuojamas. Didžiausias VIII faktoriaus aktyvumas kraujyje turi neviršyti 200 %.

Gydymo trukmė priklauso nuo klinikinio įvertinimo.

Vaikų populiacija

OBIZUR saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus, sergantiems įgyta hemofilija, dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Visas paruošto OBIZUR tūris turi būti leidžiamas 1–2 ml per minutę greičiu.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, žiurkėno baltymui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Įgimta hemofilija A su inhibitoriais (angl. *Congenital Haemophilia A with Inhibitors*, CHAWI) (žr. 5.1 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dozavimas

Jei pradinė dozė yra mažesnė nei rekomenduojama 200 V/kg, ji yra nepakankamai veiksminga (žr. 4.2 skyrių).

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjęs jautrumas

Vartojant OBIZUR galimos alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijos. Vaistinio preparato sudėtyje yra žiurkėno baltymų pėdsakų.

Jei pasireiškia padidėjusio jautrumo simptomų, pacientai turi būti informuoti, kad nedelsdami nutrauktų vaistinio preparato vartojimą ir kreiptųsi į savo gydytoją. Pacientą būtina supažindinti su ankstyvaisiais padidėjusio jautrumo reakcijų požymiais, įskaitant dilgėlinę, išplitusią dilgėlinę, ankštumo pojūtį krūtinėje, apsunkintą kvėpavimą, hipotenziją ir anafilaksinę reakciją.

Ištikus šokui turi būti taikomas standartinis medikamentinis šoko gydymas.

Inhibitoriai

Prieš pradėdant gydymą OBIZUR, rekomenduojama atlikti antikūnų prieš rpFVIII tyrimą. Gydymas gali būti pradėtas gydytojo nuožiūra prieš gaunant šio tyrimo rezultatą. Tolesnius gydymo sprendimus galima priimti stebint VIII faktoriaus kiekį. Slopinantys antikūnai prieš kiaulės VIII faktorių (išmatuoti taikant Bethesda tyrimo Nijmegen modifikaciją) buvo aptikti prieš ir po OBIZUR ekspozicijos. Veiksmingumo stoka gali būti dėl slopinančių antikūnų prieš OBIZUR. Tyrimo pradžioje buvo nustatyti iki 29 Bethesda vienetų inhibitoriaus titrai, tačiau pacientų atsakas į OBIZUR buvo teigiamas. Rekomenduojama, kad gydymas būtų taikomas remiantis klinikiniu įvertinimu, ir nesiremtų slopinančių antikūnų aptikimu Bethesda tyrimu.

OBIZUR gydytiems pacientams taip pat pasireiškė anamnezinės reakcijos su žmogaus VIII faktoriaus ir (arba) kiaulės VIII faktoriaus inhibitorių padidėjimu. Dėl šių anamnezinių padidėjimų gali susilpnėti veiksmingumas. Jei įtariami tokie slopinantys antikūnai prieš OBIZUR ir susilpnėja veiksmingumas, reikia apsvarstyti kitas terapines galimybes.

Nepakanka klinikinių duomenų apie slopinančių antikūnų prieš OBIZUR susidarymą po pakartotinio vartojimo. Todėl OBIZUR turi būti skiriamas tik esant klinikiniam būtinumui. Pasireiškus didelio ploto odos purpurai nebūtinai turi būti taikomas gydymas.

OBIZUR gaminamas naudojant rekombinantinę DNR technologiją žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse. Antikūnų prieš žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelių baltymus pacientų organizme neaptikta nei prieš OBIZUR ekspoziciją, nei po jos.

Širdies ir kraujagyslių ligos

Pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių, pakeičiamasis gydymas VIII faktoriumi gali didinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

Tromboemboliniai reiškiniai

Didelis ir ilgalaikis VIII faktoriaus aktyvumas kraujyje gali skatinti tromboembolinius reiškinius. Ypatinga rizika kyla tiems, kuriems jau yra širdies ir kraujagyslių ligų, ir senyviems žmonėms.

Gydymo stebėjimas

VIII faktoriaus aktyvumas, nustatytas taikant chromogeninį metodą, dažniausiai yra mažesnis nei VIII faktoriaus aktyvumas, nustatytas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą. Matuojant VIII faktoriaus aktyvumą bet kurio paciento kraujyje visada reikia taikyti tą patį tyrimo metodą. Rekomenduojama taikyti vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimo metodą, kadangi šis metodas buvo taikomas nustatant OBIZUR stiprumą ir vidutinį kompensacijos greitį (žr. 4.2 ir 5.2 skyrių).

Natrio kiekis

Kiekviename OBIZUR flakone 1 ml paruošto tirpalo yra 4,6 mg natrio, tai atitinka 0,23 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio. Visai rekomenduojamai dozei gauti, reikia suvartoti kelis buteliukus.

Pavyzdžiui, 70 kg sveriančiam pacientui rekomenduojama 200 V/kg dozė, kuriai reikėtų 28 buteliukų, vadinasi, vieno gydymo metu būtų suvartota 128,8 mg natrio. Tai atitinka 6,44 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Pranešimų apie OBIZUR sąveiką su kitais vaistiniais preparatais negauta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

OBIZUR poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta. Duomenų apie OBIZUR vartojimą nėštumo ir žindymo laikotarpiu nėra. Todėl OBIZUR nėštumo ir žindymo laikotarpiu turi būti vartojamas tik neabejotinai būtinu atveju.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

OBIZUR gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo arba alerginės reakcijos (įskaitant angioedemą, deginimą ir dilgsėjimą injekcijos vietoje, drebulį, paraudimą, išplitusią dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, mieguistumą, pykinimą, nerimą, tachikardiją, veržimo pojūtį krūtinėje, peršėjimą, vėmimą, apsunkintą kvėpavimą) ir jos gali progresuoti į sunkią anafilaksinę reakciją (įskaitant šoką) (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, sergantiems įgyta hemofilija, gali susidaryti kiaulės VIII faktorių slopinančių antikūnų. Slopinantys antikūnai, įskaitant anamnezinį atsaką, gali susilpninti veiksmingumą.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau esanti lentelė sudaryta pagal MedDRA organų sistemų klases ir tinkamiausio termino lygį. Per klinikinį OBIZUR, skirtą įgytai hemofilijai gydyti, tyrimą buvo ištirti 29 suaugę pacientai siekiant įvertinti vaistinio preparato saugumą. Devyniolikai tiriamųjų tyrimo pradžioje nebuvo aptikta kiaulės VIII faktoriaus inhibitoriaus titro ($< 0,6$ BV/ml). Iš šių 19 tiriamųjų dvylikai po gydymo nebuvo aptikta kiaulės VIII faktoriaus titro, penkiems titras padidėjo ($\geq 0,6$ BV/ml), dviem tiriamiesiems po gydymo nebuvo analizuojami mėginiai, o septyniems tiriamiesiems pasireiškė anamnezinės reakcijos, kai žmogaus VIII faktoriaus ir (arba) rekombinantinio kiaulės VIII faktoriaus sekos inhibitorių kiekis padidėjo ≥ 10 BV.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Tyrimai	Teigiamas slopinančių antikūnų prieš kiaulės VIII faktorių tyrimo rezultatas (žr. 4.4 skyrių).	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Anamnezinė reakcija	Labai dažnas

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Poveikis vartojant didesnes, nei rekomenduojama, OBIZUR dozes nėra apibūdintas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihemoraginiai vaistai, kraujo krešėjimo faktoriai, ATC kodas – B02BD14

Veikimo mechanizmas

OBIZUR yra rekombinantinis kiaulės sekos VIII faktorius, iš kurio pašalintas B domenas (susoktokogas alfa). Tai yra glikoproteinas.

Patekęs į paciento kraujotaką, VIII faktorius iš karto jungiasi su von Willebrand faktoriumi (vWF). VIII faktoriaus / von Willebrand faktoriaus kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktorius ir von Willebrand faktorius), kurių fiziologinės funkcijos skiriasi. Aktyvintas VIII faktorius veikia kaip aktyvinto IX faktoriaus kofaktorius, pagreitinantis X faktoriaus virtimą aktyvintu X faktoriumi, kuris galiausiai protrombiną paverčia trombinu. Tada trombinas paverčia fibrinogeną fibrinu ir gali susidaryti krešulys.

Igyta hemofilija – tai retas kraujavimo sutrikimas, dėl kurio pacientų, kurių VIII faktoriaus genai normalūs, organizme atsiranda slopinančių autoantikūnų, nukreiptų prieš VIII faktorių. Šie autoantikūnai neutralizuoja cirkuliuojantį žmogaus VIII faktorių, todėl atsiranda esamo VIII faktoriaus trūkumas. Cirkuliuojančių antikūnų (inhibitorių), nukreiptų prieš žmogaus VIII faktorių, kryžminis reaktyvumas su OBIZUR yra minimalus arba jo visai nėra.

OBIZUR laikinai pakeičia nuslopintą endogeninį VIII faktorių, kurio reikia, kad būtų užtikrinta veiksminga hemostazė.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

OBIZUR saugumas ir veiksmingumas gydant sunkius kraujavimo epizodus, pasireiškiančius įgyta hemofilija sergantiems asmenims, kurių organizme susidaro autoimuninių žmogaus VIII faktorių slopinančių antikūnų, buvo ištirti atlikus prospektyvinį, ne atsitiktinių imčių, atvirą tyrimą su 28 pacientais (18 baltaodžiu, 6 juodaodžiais ir 4 azijiečiais). Tyrime dalyvavę pacientai kentėjo nuo gyvybei ir (arba) galūnėms pavojingo kraujavimo, dėl kurio juos reikėjo hospitalizuoti.

Pagrindinio tyrimo vertinimo duomenimis, praėjus 24 valandoms po pradinės dozės suvartojimo, atsakas į visų pradinių kraujavimo epizodų gydymą buvo teigiamas. Nustatytas teigiamas atsakas buvo

sustabdytas arba sumažėjęs kraujavimas ir pagerėjusi klinikinė būklė arba padidėjęs VIII faktoriaus aktyvumas, viršijantis iš anksto nustatytą tikslinę vertę.

Teigiamas atsakas nustatytas 95 % (19/20) pacientų, ištirtų praėjus 8 valandoms, ir 100 % (18/18) pacientų, ištirtų praėjus 16 valandų. Be atsako į gydymą nustatytas bendras gydymo veiksmingumas, kurį tyrėjas (-a) nustatė atsižvelgdamas (-a) į galimybę nutraukti gydymą OBIZUR arba sumažinti jo dozę ir (arba) vartojimo dažnį. Iš viso 24/28 (86 %) pacientams sėkmingai sukontroliuotas (sustabdytas) pradinis kraujavimo epizodas. Pranešta, kad iš šių pacientų, kuriems gydymas OBIZUR taikytas kaip pirmaeilis gydymas (tai reiškia, kad prieš pat pirmąją OBIZUR dozę nebuvo vartojami antihemoraginiai vaistai), 16/17 (94 %) pacientų gydymas buvo sėkmingas. Pranešta, kad vienuolika pacientų prieš pirmąją OBIZUR dozę vartojo antihemoraginių medžiagų (pvz., rFVIIa, aktyvuoto protrombino komplekso koncentrato, traneksamo rūgšties). Iš šių 11 pacientų aštuoniems gydymas buvo sėkmingas (73 %).

Vienos injekcijos dozės, skirtos pradiniam kraujavimui sėkmingai sustabdyti, mediana buvo 133 V/kg, o bendros dozės mediana buvo 1 523 V/kg (laikotarpio mediana – 6 dienos). Kasdienių infuzijų, skirtų vienam pacientui, skaičiaus mediana buvo 1,76 (diapazonas: 0,2–5,6). Atliekant klinikinį tyrimą, kai infuzijų skaičiaus mediana buvo 3, per pirmąsias 24 valandas buvo taikyta 493 V/kg bendros dozės mediana. Kai gydymas buvo reikalingas praėjus 24 valandoms, siekiant sukontroliuoti kraujavimo epizodą buvo taikoma 1 050 V/kg bendros dozės mediana, o infuzijų skaičiaus mediana buvo 10,5 (dozės mediana – 100 V/kg).

Klinikinio OBIZUR tyrimo, gydant įgytą hemofiliją, metu buvo ištirti 29 suaugę pacientai, siekiant įvertinti vaistinio preparato saugumą. Devyniolikai tiriamųjų tyrimo pradžioje nebuvo aptikta kiaulės VIII faktoriaus inhibitoriaus titro ($< 0,6$ BV/ml). Iš šių 19 tiriamųjų dvylikai po gydymo nebuvo aptikta kiaulės VIII faktoriaus titro, penkiems titras padidėjo ($\geq 0,6$ BV/ml), dviem tiriamiesiems po gydymo nebuvo analizuojami mėginiai, o septyniems tiriamiesiems pasireiškė anamnezinės reakcijos, kai žmogaus VIII faktoriaus ir (arba) rekombinantinio kiaulės VIII faktoriaus sekos inhibitorių kiekis padidėjo ≥ 10 BV.

Klinikinio OBIZUR tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys įgimta hemofilija A su VIII faktoriaus inhibitoriais (CHAWI) ir kuriems buvo atlikta operacija, metu iš 8 suaugusių pacientų, vertintų atliekant saugumo analizę, iš viso 5 tiriamiesiems pasireiškė anamnezinės reakcijos.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti OBIZUR tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, susijusius su įgytos hemofilijos gydymu (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetiniai 5 pacientų, sergančių įgyta hemofilija, tačiau per tyrimą nekraujavusių, duomenys pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Atskiri 5 pacientų, sergančių įgyta hemofilija, farmakokinetiniai duomenys, susiję su VIII faktoriaus aktyvumu pavartojus paskutinę OBIZUR dozę. Pacientai per tyrimą nekraujavo. VIII faktoriaus aktyvumas buvo matuojamas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą.

Pacienta	Dozė (V)	Dozė (V/kg)	Pradinis žmogaus VIII faktoriaus aktyvumas (%)	$t_{1/2}$ (val.)	$T_{maks.}$ (val.)	$A_{maks.}$ (%)	AUC_{0-t} (%·t)	$AUC_{0-\infty}$ (%·t)
1	5 000	76,7	89	17	0,42	213	3 124	4 988
2	2 934	30,0	18	4,6	0,42	100	694	712
3	7 540	144,2	3	5,3	0,45	74	473	492
4	9 720	206,8	0	1,8	0,50	53	122	135
5	10 000	133,3	N/A	4,2	0,75	178	1 583	1 686

$A_{maks.}$ = didžiausias nustatytas aktyvumas (%); AUC_{0-t} = sritis po koncentracijos ir laiko kreive nuo 0 laiko iki paskutinės įmanomos išmatuoti koncentracijos; $AUC_{0-\infty}$ = sritis po koncentracijos ir laiko kreive nuo 0 ekstrapoliuoto laiko iki begalybės; $t_{1/2}$ = terminalinis pusinės eliminacijos periodas; $T_{maks.}$ = didžiausio nustatyto aktyvumo (%) periodas; N/A = nėra duomenų

Vidutinis kompensacijos greitis po pradinės 200 V/kg dozės buvo $1,06 \pm 0,75$ V/ml vienam V/kg (0,10–2,61 diapazonas). Jis išmatuotas atlikus vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą.

Paprastai VIII faktoriaus aktyvumas, nustatytas taikant chromogeninį metodą, yra mažesnis nei VIII faktoriaus aktyvumas, nustatytas atliekant vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą. Tačiau OBI-1-301 klinikiniame tyrime ištyrus pacientų, sergančių įgyta hemofilija, poinfuzinį VIII faktoriaus aktyvumą chromogeniniu metodu, jis pasirodė didesnis nei VIII faktoriaus aktyvumas, nustatytas atlikus vieno etapo kraujo krešėjimo tyrimą (žr. 4.4 skyrių).

Slopinantys antikūnai prieš OBIZUR buvo išmatuoti taikant Bethesda tyrimo metodo Nijmegen modifikaciją. Trijų pacientų, įtrauktų į farmakokinetinę analizę, organizme tyrimo pradžioje buvo aptiktas kiaulės VIII faktoriaus inhibitoriaus titras ($\geq 0,6$ Bethesda vieneto [BV]/ml)). Po gydymo trijų iš penkių pacientų organizmuose aptinkamų kiaulės VIII faktoriaus inhibitoriaus titrų nebuvo ($< 0,6$ BV/ml pagal naujausius praneštus rezultatus); dviejų pacientų organizmuose buvo aptiktas kiaulės VIII faktoriaus inhibitoriaus titras ($\geq 0,6$ BV/ml).

Devynių pacientų vidutinis OBIZUR pusinės eliminacijos periodas esant kraujavimui buvo (apie) 10 valandų (nuo 2,6 iki 28,6 valandų).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojiaus žmogui nerodo. Tačiau atlikus kartotinių dozių toksiškumo tyrimus, glomerulopatijos dažnis ir sunkumas, nustatytas beždžionėms į veną leidžiant 75, 225 ir 750 V/kg OBIZUR paros dozes, per laiką padidėjo. OBIZUR poveikis gyvūnų reprodukcijai nebuvo tirtas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Polisorbatas 80

Natrio chloridas

Kalcio chloridas dihidratas

Sacharozė

Trometamolio

Trometamolio hidrochloridas

Natrio citratas

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Paruoštą tirpalą reikia vartoti iš karto, per 3 valandas nuo paruošimo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienoje OBIZUR pakuotėje yra 1, 5 arba 10 toliau nurodytų priemonių:

- miltelių flakonai (I tipo stiklo) su kamščiu (butilo guma, padengta FluroTec®) ir nuplėšiamu dangteliu;
- užpildyti (I tipo stiklo) švirkštai su kamščiu (brombutilo guma, iš kontaktinės pusės padengta FluroTec® folija), brombutilo gumos antgalio dangteliu ir „Luer lock“ adapteriu;
- skysčio perpylimo įtaisas su integruotu plastikiniu smaigu.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis, be matomų dalelių ir jo pH yra 6,8–7,2. Formulotės buferio osmolališkumas yra nuo 59 iki 65 10% mOsm/kg H₂O.

Prieš vartojimą paruoštą vaistinį preparatą būtina apžiūrėti ir patikrinti, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakito spalva. Tirpalų, kuriuose yra dalelių arba kurių spalva pakitusi, vartoti negalima.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Paruošimas

Prieš pradedant ruošti tirpalą, jums reikės:

- Apskaičiuoto miltelių flakonų skaičiaus

- Tokio pat skaičiaus 1 ml tirpiklio švirkštų ir sterilių flakonų adapterių
- Alkoholiu suvilgytų tamponų
- Didelio sterilaus švirkšto, kuriame tilptų galutinis paruošto preparato tūris

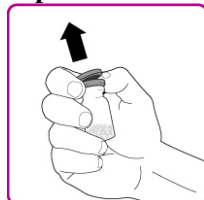
Toliau aprašytos procedūros – tai bendrosios OBIZUR ruošimo ir tirpinimo gairės. Toliau nurodytus paruošimo veiksmus kartokite su kiekvienu tirpinamų miltelių flakonu.

Tirpalo paruošimas

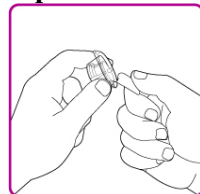
Ruošdami tirpalą, laikykitės sterilumo reikalavimų.

1. Sušildykite OBIZUR miltelių flakoną ir tirpikliu užpildytą švirkštą iki kambario temperatūros.
2. Nuimkite plastikinį dangtelį nuo OBIZUR miltelių flakono (**A pav.**).
3. Alkoholiu suvilgytu tamponu (nepriedamas) nuvalykite guminį kamštį ir prieš naudodami palaukite, kol jis nudžius.
4. Nuplėškite dangtelį nuo flakono adapterio pakuotės (**B pav.**). Nelieskite „Luer lock“ jungties (antgalio), esančios flakono adapterio centre. Neišimkite flakono adapterio iš pakuotės.
5. Padėkite flakono adapterio pakuotę ant švaraus paviršiaus taip, kad „Luer lock“ jungtis būtų nukreipta į viršų.
6. Nulaužkite apsauginį tirpikliu užpildyto švirkšto dangtelį (**C pav.**).
7. Tvirtai laikydami flakono adapterio pakuotę, prijunkite tirpikliu užpildytą švirkštą prie flakono adapterio stumdami švirkšto galiuką į „Luer lock“ jungtį, esančią flakono adapterio centre, ir sukdami pagal laikrodžio rodyklę, kol švirkštas bus tvirtai prijungtas. Neperveržkite (**D pav.**).
8. Nuimkite plastikinę pakuotę (**E pav.**).
9. Padėkite OBIZUR miltelių flakoną ant švaraus, lygaus, kieto paviršiaus. Uždėkite flakono adapterį ant OBIZUR miltelių flakono ir tvirtai įstumkite flakono adapterio filtro smaigą per OBIZUR miltelių flakono guminio apskritimo centrą, kol skaidrus plastikinis dangtelis užsifiksuos ant flakono (**F pav.**).
10. Pastumkite stūmoklį žemyn, kad lėtai įšvirkštumėte visą tirpiklį iš švirkšto į OBIZUR miltelių flakoną.
11. Švelniai pasukiokite (sukamaisiais judesiais) OBIZUR miltelių flakoną neištraukdami švirkšto, kol visi milteliai visiškai ištirps (**G pav.**). Prieš leidžiant paruoštą tirpalą būtina apžiūrėti ir patikrinti, ar nėra kietųjų dalelių. Pastebėję kietųjų dalelių arba pakitusią spalvą, tirpalo nevartokite.
12. Viena ranka laikykite flakoną ir flakono adapterį, o kita ranka tvirtai suimkite tirpikliu užpildyto švirkšto korpusą ir sukdami prieš laikrodžio rodyklę atsukite švirkštą nuo flakono adapterio (**H pav.**).
13. OBIZUR suvartokite iš karto arba per 3 valandas nuo paruošimo, jei laikoma kambario temperatūroje.

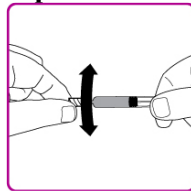
A pav.



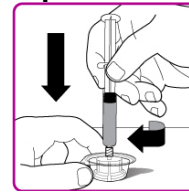
B pav.



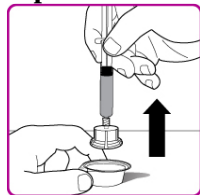
C pav.



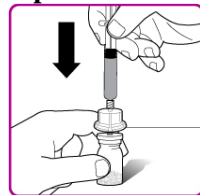
D pav.



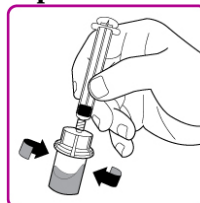
E pav.



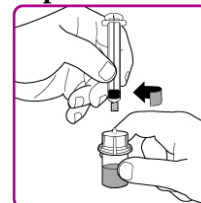
F pav.



G pav.



H pav.



Vartojimas

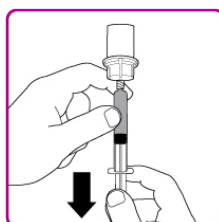
Skirta tik leisti į veną.

- Prieš leisdami apžiūrėkite paruoštą OBIZUR tirpalą ir patikrinkite, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakito spalva. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Jei tirpale yra kietųjų dalelių arba pakitusi jo spalva, tirpalo neleiskite.
- Neleiskite OBIZUR ta pačia vamzdelių sistema arba iš tos pačios talpyklės su kitais injekciniais vaistiniais preparatais.

Laikydami sterilumo reikalavimų, suleiskite preparatą atlikdami toliau aprašytą procedūrą.

1. Kai visi flakonai yra paruošti, prijunkite didelį švirkštą prie flakono adapterio švelniai stumdami švirkšto galiuką į „Luer lock“ jungtį, esančią flakono adapterio centre, ir sukdami pagal laikrodžio rodyklę, kol švirkštas bus tvirtai prijungtas.
2. Apverskite flakoną, išstumkite orą iš švirkšto į flakoną ir įtraukite paruoštą OBIZUR į švirkštą (**I pav.**)
3. Sukdami prieš laikrodžio rodyklę atsukite didelį švirkštą nuo flakono adapterio ir pakartokite šį procesą su visais paruoštais OBIZUR flakonais, kol bus įtrauktas visas reikiamas kiekis.
4. Leiskite paruoštą OBIZUR į veną 1–2 ml per minutę greičiu.

I pav.



7. REGISTRUOTOJAS

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viena
AUSTRIJA
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2015 m. lapkričio 11 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2020 m. lapkričio 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austrija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas OBIZUR į kiekvienos valstybės narės rinką, registruotojas turi susitarti dėl mokomosios programos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir kitus programos aspektus, su nacionaline kompetentinga institucija.

Mokomoji programa skirta rizikai, susijusiai su dozės paruošimu, sumažinti.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama OBIZUR, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie turi išrašyti ir paruošti OBIZUR, galėtų pasiekti / gauti toliau nurodytą mokomosios programos paketą.

- Gydytojui skirta mokomoji medžiaga.

Gydytojui skirta mokomoji medžiaga turi apimti:

- preparato charakteristikų santrauką;
- sveikatos priežiūros specialistams skirtą mokymo medžiagą.

Sveikatos priežiūros specialistams skirta mokymo medžiaga turi apimti toliau nurodytus pagrindinius elementus.

- Sveikatos priežiūros specialistui skirta brošiūra su pateiktais išsamiais flakonų skaičiaus, skirto, pvz., 70 kg sveriančiam pacientui, apskaičiavimo duomenimis.
- Internetinis vaizdo įrašas, kuriame išsamiai išdėstoma, kaip apskaičiuoti reikiamą dozę ir vartoti vaistinį preparatą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant užtikrinti tinkamą OBIZUR saugumo ir veiksmingumo stebėjimą gydant kraujavimo epizodus pacientams, sergantiems VIII faktoriaus antikūnų sukelta įgyta hemofilija, registruotojas kasmet naujina visą informaciją apie OBIZUR saugumą ir veiksmingumą.	Kasmet atliekant metinį įvertinimą

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

OBIZUR 500 V milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
susoktokogas alfa

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Paruošus viename ml tirpalo yra apytiksliai 500 V susoktokogo alfa, kiaulės sekos antihemofilinio VIII faktoriaus (rekombinantinio).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos:

Polisorbatas 80

Natrio chloridas

Kalcio chloridas dihidratas

Sacharozė

Trometamolio

Trometamolio hidrochloridas

Natrio citratas

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Vienas, penki, dešimt flakonas (-ai) (-ų)

Vienas, penki, dešimt tirpikliu užpildytas (-i) (-ų) švirkštas (-ai) (-ų)

Vienas, penki, dešimt flakonų adapteris (-iai) (-ių)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Vartokite iš karto arba per 3 valandas nuo tirpalo paruošimo.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Baxalta Innovations GmbH
1221 Viena
AUSTRIJA

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
MILTELIŲ FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

OBIZUR 500 V milteliai injekciniam tirpalui
susoktokogas alfa
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vienkartiniam vartojimui.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 V

6. KITA

„Baxalta“ logotipas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO SU TIRPIKLIU ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

OBIZUR tirpiklis
injekcinis vanduo.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui. OBIZUR yra skirtas vartoti tik gydymo įstaigose ir suleidžiamas tik sveikatos priežiūros specialisto.

OBIZUR 500 V milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
susoktokogas alfa

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra OBIZUR ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant OBIZUR
3. Kaip skiriamas OBIZUR
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip yra laikomas OBIZUR
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra OBIZUR ir kam jis vartojamas

OBIZUR sudėtyje yra veikliosios medžiagos susoktokogo alfa, kiaulės sekos antihemofilinio VIII faktoriaus. VIII faktorius reikalingas tam, kad kraujyje susiformuotų krešuliai ir sustotų kraujavimas.

Pacientų, sergančių įgyta hemofilija, organizme VIII faktorius veikia netinkamai, nes yra susidariusių organizme esančio VIII faktoriaus antikūnų, kurie neutralizuoja šį kraujo krešėjimo faktorių.

OBIZUR skirtas gydyti kraujavimo epizodus, pasireiškiančius suaugusiems, sergantiems įgyta hemofilija (krešėjimo sutrikimas, kurį sukelia VIII faktoriaus aktyvumo trūkumas dėl susidariusių antikūnų). Šie antikūnai OBIZUR neutralizuoja mažiau nei žmogaus VIII faktorių.

OBIZUR atstato šį trūkstamą VIII faktoriaus aktyvumą ir leidžia kraujyje susiformuoti krešuliams (kraujavimo vietoje).

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant OBIZUR

Vaistas skirtas vartoti tik ligoninėje gulintiems pacientams. Jį skiriant, būtina kliniškai stebėti paciento kraujavimo būklę.

OBIZUR Jums skirti draudžiama:

- jeigu yra alergija susoktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija žiurkėnų baltymams (OBIZUR sudėtyje gali būti jų pėdsakų, atsiradusių per gamybos procesą);
- jeigu sergate įgimta hemofilija A su inhibitoriais (angl. *congenital haemophilia A with inhibitors*, CHAWI).

Jei nesate tikri, prieš Jums paskiriant šio vaisto pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums paskiriant OBIZUR.

Padidėjęs jautrumas

Yra nedidelė tikimybė, kad Jums gali pasireikšti alerginė reakcija į OBIZUR. Jūs turite žinoti ankstyvuosius alerginės reakcijos požymius (informacijos apie požymius ir simptomus žr. 4 skyrių). Jeigu pasireiškia bet kuris iš šių požymių, injekcijos turi būti nutrauktos. Sunkūs simptomai, įskaitant apsunkintą kvėpavimą ir (gresiantį) nualpimą, reikalauja skubaus gydymo ligoninėje.

Inhibitoriai

Jūsų gydytojas gali patikrinti, ar Jūsų organizme yra kiaulės VIII faktorių slopinančių antikūnų ir ar šių antikūnų yra padaugėję.

Jūsų gydytojas ištirs VIII faktorių kraujyje, kad įsitikintų, jog Jums skiriama pakankamai VIII faktoriaus. Jūsų gydytojas taip pat patikrins, ar kraujavimas yra pakankamai kontroliuojamas.

Širdies ir kraujagyslių ligos

Kreipkitės į gydytoją, jei esate sirgęs ar tebesergate širdies ir kraujagyslių sistemos liga arba jei Jums yra rizika susirgti tromboze (liga dėl kraujo krešulių atsiradimo normaliose kraujagyslėse), nes negalima atmesti tromboembolinių ligų galimybės esant dideliame ir pastoviam VIII faktoriaus kiekiui.

Vaikams ir paaugliams

Nėra informacijos apie vaikų ir jaunesnių nei 18 metų paauglių gydymą OBIZUR.

Kiti vaistai ir OBIZUR

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. OBIZUR sąveika su kitais vaistais nežinoma.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

OBIZUR gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

OBIZUR sudėtyje yra natrio

Paruošto vaisto viename mililitre yra 4,6 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,23 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio. Norint gauti visą rekomenduojamą dozę, reikia suvartoti kelis buteliukus.

Jei kontroliuojate natrio kiekį maiste, pasitarkite su gydytoju.

3. Kaip skiriamas OBIZUR

Gydymą OBIZUR taikys gydytojas, turintis patirties gydant hemofiliją (kraujavimo sutrikimu) sergančius pacientus.

Gydytojas apskaičiuos Jums reikalingą OBIZUR dozę (vienetais arba V), atsižvelgdamas į Jūsų būklę ir kūno svorį. Vartojimo dažnis ir gydymo trukmė priklausys nuo to, kiek OBIZUR Jums veiksmingas. Paprastai pakeičiamasis gydymas OBIZUR yra laikinas gydymas, kol kraujavimas išnyksta arba kol sunaikinami antikūnai prieš organizme esantį VIII faktorių.

Jūsų gydytojas stebės, ar Jūsų organizme nėra antikūnų prieš OBIZUR.

Rekomenduojama pirmoji dozė yra 200 V vienam kilogramui kūno svorio, ji skirta leisti į veną.

Jūsų gydytojas reguliariai matuos VIII faktoriaus aktyvumą, kad galėtų nuspręsti dėl paskesnės OBIZUR dozės ir vartojimo dažnio.

Kraujavimas paprastai pradeda mažėti per pirmąsias 24 valandas, tada Jūsų gydytojas pakoreguoja OBIZUR dozę ir vartojimo trukmę, kol kraujavimas sustoja.

Visas paruošto OBIZUR kiekis turi būti leidžiamas 1–2 ml per minutę greičiu.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jei pasireiškia sunkių ir staigių alerginių reakcijų, injekciją reikia nedelsiant nutraukti. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėjote bent vieną iš šių ankstyvųjų požymių:

- lūpų ir liežuvio tinimas;
- deginimo ir gėlimo jausmas injekcijos vietoje;
- drebulys, paraudimas;
- dilgėlinė, viso kūno niežulys;
- galvos skausmas, žemas kraujospūdis;
- mieguistumas, silpnumas, neramumas;
- greitas širdies plakimas, veržimo pojūtis krūtinėje;
- dilgčiojimas, vėmimas;
- švokštimas.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Susidarius antikūnams ir padaugėjus esamų antikūnų prieš vaistą, jis gali tapti neveiksmingas ir kraujavimas gali nesustoti.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikomas OBIZUR

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, flakono ir užpildyto švirkšto po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Kai milteliai visiškai ištirps, tirpalą vartokite iš karto, jį suvartoti reikia per 3 valandas.

Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.

Nevartokite, jei yra kietųjų dalelių arba pakitusi spalva.

Atsižvelgiant į tai, jog šis vaistas yra vartojamas tik gydymo ligoninėje metu, gydymo įstaigos personalas yra atsakingas už tinkamą jo laikymą prieš ir po vartojimo bei tinkamą atliekų tvarkymą.

Pavadinimas ir serijos numeris

Primitytinai rekomenduojama, kad kiekvieną kartą vartojant OBIZUR, medicinos specialistas užrašytų vaisto pavadinimą ir serijos numerį, kad prireikus būtų galima atsekti sąsają tarp gydyto paciento ir vaisto serijos.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

OBIZUR sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra susoktokogas alfa (antihemofilinis kiaulės sekos VIII faktorius, gaminamas naudojant rekombinantinę DNR technologiją). Viename miltelių flakone yra 500 V susoktokogo alfa.
- Pagalbinės miltelių sudėtyje esančios medžiagos yra polisorbato 80, natrio chloridas (žr. 2 skyrių), kalcio chloridas dihidratas, sacharozė, trometamolio, trometamolio hidrochloridas, natrio citratas.
- Tirpiklis yra 1 ml sterilus injekcinis vanduo.

OBIZUR išvaizda ir kiekis pakuotėje

Vienoje pakuotėje yra 1, 5 arba 10 toliau nurodytų priemonių:

- stiklinis OBIZUR 500 V baltos spalvos purių miltelių flakonas su butilo gumos kamščiu, padengtu FluroTec[®], ir nuplėšiamu dangteliu;
- užpildytas stiklinis švirkštas su brombutilo gumos kamščiu, iš kontaktinės pusės padengtu FluroTec[®] folija, kuriame yra 1 ml sterilaus injekcinio vandens, su brombutilo gumos antgalio dangteliu ir „Luer lock“ adapteriu;
- skysčio perpilimo įtaisas su integruotu plastikiniu smaigu.

Registruotojas

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austrija

Gamintojas

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.
Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikęs atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

PARUOŠIMO IR VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

Paruošimas

Prieš pradėdant ruošti tirpalą, jums reikės:

- Apskaičiuoto miltelių flakonų skaičiaus
- Tokio pat skaičiaus 1 ml tirpalu užpildytų švirkštų ir sterilių flakonų adapterių
- Alkoholiu suvilgytų tamponų
- Didelio sterilaus švirkšto, kuriame tilptų galutinis paruošto preparato tūris

Toliau aprašytos procedūros – tai bendrosios OBIZUR ruošimo ir tirpinimo gairės. Toliau nurodytus paruošimo veiksmus kartokite su kiekvienu ketinamu ištirpinti miltelių flakonu.

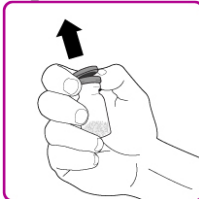
Tirpalo paruošimas

Ruošdami tirpalą, laikykitės sterilumo reikalavimų.

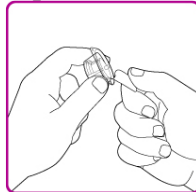
1. Sušildykite OBIZUR miltelių flakoną ir tirpalu užpildytą švirkštą iki kambario temperatūros.
2. Nuimkite plastikinį dangtelį nuo OBIZUR miltelių flakono (**A pav.**).
3. Alkoholiu suvilgytu tamponu (nepriedamas) nuvalykite guminį kamštį ir prieš naudodami palaukite, kol jis nudžius.
4. Nuplėškite dangtelį nuo flakono adapterio pakuotės (**B pav.**). Nelieskite „Luer lock“ jungties (antgalio), esančios flakono adapterio centre. Neiškirkite flakono adapterio iš pakuotės.
5. Padėkite flakono adapterio pakuotę ant švaraus paviršiaus taip, kad „Luer lock“ jungtis būtų nukreipta į viršų.
6. Nulaužkite apsauginį užpildyto švirkšto dangtelį (**C pav.**).
7. Tvirtai laikydami flakono adapterio pakuotę, prijunkite tirpikliu užpildytą švirkštą prie flakono adapterio stumdami švirkšto galiuką į „Luer lock“ jungtį, esančią flakono adapterio centre, ir sukdami pagal laikrodžio rodyklę, kol švirkštas bus tvirtai prijungtas. Neperveržkite (**D pav.**).
8. Nuimkite plastikinę pakuotę (**E pav.**).
9. Padėkite OBIZUR miltelių flakoną ant švaraus, lygaus, kieto paviršiaus. Uždėkite flakono adapterį ant OBIZUR miltelių flakono ir tvirtai įstumkite flakono adapterio filtro smaigą per OBIZUR miltelių flakono guminio apskritimo centrą, kol skaidrus plastikinis dangtelis užsifiksuos ant flakono (**F pav.**).
10. Pastumkite stūmoklį žemyn, kad lėtai įšvirkštumėte visą tirpiklį iš švirkšto į OBIZUR miltelių flakoną.

11. Švelniai pasukiokite (sukamaisiais judesiais) OBIZUR miltelių flakoną neištraukdami švirkšto, kol visi milteliai visiškai ištirps (**G pav.**). Prieš leidžiant paruoštą tirpalą būtina apžiūrėti ir patikrinti, ar nėra kietųjų dalelių. Pastebėję kietųjų dalelių arba pakitusią spalvą, tirpalo nevartokite.
12. Viena ranka laikykite miltelių flakoną ir flakono adapterį, o kita ranka tvirtai suimkite tirpikliu užpildyto švirkšto korpusą ir sukdami prieš laikrodžio rodyklę atsukite švirkštą nuo flakono adapterio (**H pav.**).
13. OBIZUR suvartokite iš karto arba per 3 valandas nuo paruošimo, jei laikoma kambario temperatūroje.

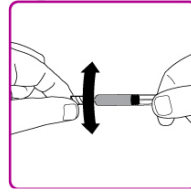
A pav.



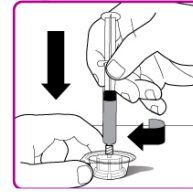
B pav.



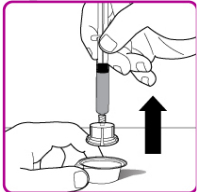
C pav.



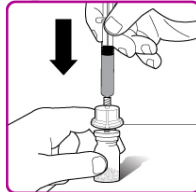
D pav.



E pav.



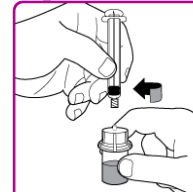
F pav.



G pav.



H pav.



Vartojimas

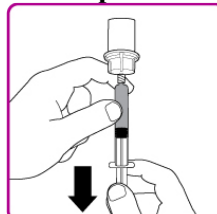
Skirta tik leisti į veną.

- Prieš leisdami apžiūrėkite paruoštą OBIZUR tirpalą ir patikrinkite, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakito spalva. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Jei tirpale yra kietųjų dalelių arba pakitusi jo spalva, tirpalo neleiskite.
- Neleiskite OBIZUR ta pačia vamzdelių sistema arba iš tos pačios talpyklės su kitais injekciniais vaistiniais preparatais.

Laikydami sterilumo reikalavimų, suleiskite preparatą atlikdami toliau aprašytą procedūrą.

1. Kai visi flakonai yra paruošti, prijunkite didelį švirkštą prie flakono adapterio švelniai stumdami švirkšto galiuką į „Luer lock“ jungtį, esančią flakono adapterio centre, ir sukdami pagal laikrodžio rodyklę, kol švirkštas bus tvirtai prijungtas.
2. Apverskite flakoną, išstumkite orą iš švirkšto į flakoną ir įtraukite paruoštą OBIZUR į švirkštą (**I pav.**).
3. Sukdami prieš laikrodžio rodyklę atsukite didelį švirkštą nuo flakono adapterio ir pakartokite šį procesą su visais paruoštais OBIZUR flakonais, kol bus įtrauktas visas reikiamas kiekis.
4. Leiskite paruoštą OBIZUR į veną 1–2 ml per minutę greičiu.

I pav.



Reikiama pradinė OBIZUR dozė pacientui apskaičiuojama pagal šią formulę:

Pradinė dozė (V/kg) ÷ vaistinio preparato stiprumas (V/flakone) × kūno svoris (kg) = flakonų skaičius

pvz., 70 kg sveriančiam pacientui pradinės dozės flakonų skaičius bus apskaičiuojamas, kaip nurodyta toliau:

$$200 \text{ V/kg} \div 00 \text{ V/flakone} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ flakonai}$$

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 200 V vienam kilogramui kūno svorio, ji leidžiama į veną.

Kraujavimo tipas	Mažiausias tikslinis VIII faktoriaus aktyvumas (vnt./dl arba % įprastinio aktyvumo)	Pradinė dozė (vnt./kg)	Paskesnė dozė	Paskesnės dozės vartojimo dažnis ir trukmė
Lengvas ir vidutinio sunkumo paviršinių raumenų / nėra neurovaskulinių sutrikimų ir kraujavimo į sąnarius	> 50 %	200	Paskesnę dozę reikia titruoti atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir reikia išlaikyti žemiausią tikslinį VIII faktoriaus aktyvumą	Dozė vartojama kas 4–12 valandų, dažnis gali būti koreguojamas atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir išmatuotą VIII faktoriaus aktyvumą
Stiprus vidutinio sunkumo ir sunkus kraujavimas į raumenis, retroperitoninis kraujavimas, kraujavimas į virškinimo traktą, kraujavimas kaukolės viduje	> 80 %			