

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OBIZUR 500 U pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pulvera flakona nominālais saturs ir 500 vienības antihemofiliskā cūku sekvenses VIII faktora ar atšķeltu B domēnu (rDNS) jeb alfa susoktokoga (*susoctocog alfa*).

OBIZUR satur aptuveni 500 V/ml alfa susoktokoga (pēc zāļu sagatavošanas).

Iedarbīgums (U) ir noteikts, izmantojot vienas stadijas koagulācijas testu (OSCA). OBIZUR specifiskā aktivitāte ir aptuveni 10 000 V/mg proteīna.

OBIZUR (antihemofiliskais VIII faktors (rDNS), cūku sekvence) ir attīrīts proteīns, kas satur 1448 aminoskābes ar aptuveno molekulmasu 175 kDa.

Tas tiek iegūts, izmantojot rekombinantās DNS metodi kāmjā mazuļa nieru (*baby hamster kidney* — BHK) šūnās. BHK šūnas tiek kultivētas barotnē, kas satur liellopa embrionālo serumu. Ražošanas procesā netiek izmantots cilvēka serums, cilvēka proteīna produkti un nekādi papildu no dzīvniekiem iegūti materiāli.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 4,6 mg (198 mmol) nātrija uz vienu ml sagatavotā šķīduma.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris ir baltā krāsā.

Šķīdinātājs ir dzidrs un bezkrāsains.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas epizožu ārstēšanā pacientiem ar iegūtu hemofiliju, ko izraisa antivielas pret VIII faktoru.

OBIZUR ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar OBIZUR jāveic tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas ārstēšanā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas uzraudzība

Šīs zāles ir paredzēts lietot tikai hospitalizētiem pacientiem. Jānodrošina pacienta asiņošanas stāvokļa klīniskā uzraudzība.

Ārstēšanas kursa laikā ieteicama atbilstoša VIII faktora līmeņa noteikšana, lai noteiktu ievadāmo devu un atkārtoto infūziju biežumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atsevišķu pacientu atbildes reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, kas izpaužas kā atšķirīgi eliminācijas pusperiodi un atjaunošanās. Pacientiem ar pazeminātu ķermeņa masu vai lieko svaru devu var būt nepieciešams pielāgot atbilstoši ķermeņa masai.

Īpaši nozīmīgas ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā precīza aizstājterapijas uzraudzība ar koagulācijas analīzēm (VIII faktora aktivitāte plazmā) ir obligāta.

Ja VIII faktora aktivitātes noteikšanai pacientu asins paraugos izmanto vienas stadijas recēšanas pārbaudi, kuras pamatā ir *in vitro* tromboplastīna laiks (aPTT), VIII faktora aktivitātes plazmā rezultātus var nozīmīgi ietekmēt gan pārbaudē izmantotā aPTT reaģenta veids, gan atsaucē standarts. Ar vienas stadijas recēšanas pārbaudi, kuras pamatā ir aPTT, un hromogēno pārbaudi atbilstoši Eiropas Farmakopejas vadlīnijām iegūtie rezultāti var būtiski neatbilst. Tas ir svarīgi īpaši, ja maina laboratoriju un/vai pārbaudē izmantotos reaģentus.

Devas

OBIZUR terapijas devas, biežums un ilgums ir atkarīgi no asiņošanas vietas, pakāpes un smaguma, mērķa VIII faktora aktivitātes un pacienta klīniskā stāvokļa.

Ievadītā VIII faktora vienību skaits tiek izteikts vienībās (V), kas tiek noteiktas, ņemot vērā laboratorijas standartus, kas ir kalibrēti saskaņā ar spēkā esošajiem Pasaules Veselības organizācijas (PVO) standartiem attiecībā uz VIII faktora zālēm. Viena VIII faktora aktivitātes vienība (V) atbilst VIII faktora daudzumam vienā ml normai atbilstošas cilvēka plazmas.

Ieteicamā sākuma deva ir 200 V uz kilogramu ķermeņa masas, ko ievada intravenozi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Nepieciešamā OBIZUR sākotnējā deva tiek noteikta, izmantojot šādu formulu:

$$\text{Sākotnējā deva (V/kg)} \div \text{Zāļu stiprums (V/flakonā)} \times \text{ķermeņa masa (kg)} = \text{flakonu skaits}$$

Piemēram, pacientam, kura ķermeņa masa ir 70 kg, sākotnējai devai nepieciešamo flakonu skaits tiek noteikts, izmantojot šādu formulu:

$$200 \text{ V/kg} \div 500 \text{ V/flakonā} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ flakoni}$$

Uzraugiet VIII faktora aktivitāti un klīnisko stāvokli 30 minūtes pēc pirmās injekcijas un 3 stundas pēc OBIZUR ievadīšanas.

Uzraugiet VIII faktora aktivitāti tieši pirms un 30 minūtes pēc turpmāko devu ievadīšanas un ieteicamos mērķa VIII faktora beigu aktivitātes līmeņus skatiet tālāk redzamajā tabulā.

Ieteicams izmantot VIII faktora vienas stadijas recēšanas pārbaudi, jo tā ir izmantota OBIZUR iedarbīguma un vidējā atjaunošanās ātruma noteikšanā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nosakot devas un ievadīšanas biežumu, ir jāņem vērā VIII faktora aktivitātes rezultāti (atbilstošos laika intervālos) un iegūtā klīniskā atbildes reakcija.

Ja anti-rpFVIII antivielu testēšanas rezultāts pētījuma sākumā ir negatīvs, par sākotnējo ārstēšanas devu var izmantot devu, kas ir mazāka par ieteikto 200 V/kg. Klīniskā atbildes reakcija rūpīgi jākontrolē, jo devas zem 200 V/kg ir saistītas ar efektivitātes trūkumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Efektivitātes un drošuma dati par pacientiem ar iegūtu hemofiliju ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sākotnējā fāze

Asiņošanas veids	Mērķa VIII faktora beigu aktivitāte (vienības uz dl vai normas % daļa)	Sākotnējā deva (vienības uz kg)	Turpmākā deva	Turpmāko devu lietošanas biežums un ilgums
Viegla līdz vidēja virsējo muskuļu asiņošana/nav neirovaskulārā apdraudējuma un locītavu asiņošanas	> 50 %	200	Turpmākās devas titrēšana jāveic, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju, kā arī, lai uzturētu mērķa VIII faktora aktivitāti	Deva jāievada ik pēc 4–12 stundām, lietošanas biežumu var pielāgot, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju un noteikto VIII faktora aktivitāti
Nozīmīga vidēji smaga vai smaga intramuskulāra, retroperitoneāla, kuņģa-zarnu trakta, intrakraniāla asiņošana	> 80 %			

Atveseļošanās fāze

Ja tiek novērota atbildes reakcija uz asiņošanu (parasti pirmo 24 stundu laikā), OBIZUR lietošana jāturpina ar tādu devu, kas nodrošina galīgo VIII faktora aktivitāti pie 30–40 %, līdz asiņošana tiek kontrolēta. Maksimālā VIII faktora aktivitāte asinīs nedrīkst pārsniegt 200 %.

Ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no klīniskā stāvokļa novērtējuma.

Pediatriskā populācija

OBIZUR drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem ar iegūtu hemofiliju, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Visa sagatavotā OBIZUR deva ir jāievada ar ātrumu 1–2 ml minūtē.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, kāmjā proteīnu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- Iedzimta A hemofilija ar inhibitoriem (*Congenital Haemophilia A with Inhibitors*, CHAWI) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Devas

Sākotnējās devas, kas mazākas par ieteicamajiem 200 V/kg, tiek saistītas par efektivitātes trūkumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Lietojot OBIZUR, ir iespējamās alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijas. Zāles satur nelielu daudzumu kāmjū izcelsmes proteīnu.

Ja tiek novēroti paaugstinātas jutības simptomi, pacientam nekavējoties jāpārtrauc zāļu lietošana un jāsaazinās ar ārstu. Pacienti jāinformē par paaugstinātas jutības reakciju agrīniem simptomiem, tostarp nātreni, vispārēju nātreni, spiediena sajūtu krūtīs, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Šoka gadījumā jāpielieto standarta terapija šoka ārstēšanai.

Inhibitori

Pirms uzsākt ārstēšanu ar OBIZUR, ieteicams veikt pārbaudi uz anti-rpFVIII antiviēlām. Ārstēšanu var uzsākt pēc ārsta ieskatiem pirms šīs pārbaudes rezultāta saņemšanas. Ārstēšanas lēmumi var tikt mainīti, uzraugot VIII faktora līmeni. Cūku VIII faktoru nomācošas antiviēlas (nosaka, izmantojot Betesda pārbaudes metodes Nijmegena modifikāciju) tika noteiktas pirms un pēc OBIZUR iedarbības. Efektivitātes trūkumu, iespējams, izraisa inhibējošas antiviēlas pret OBIZUR. Sākotnējā stāvoklī tika noteikts, ka inhibitora titrs ir līdz 29 Betesda vienībām, tomēr pacientiem tika novērota pozitīva atbildes reakcija uz OBIZUR. Ārstēšanā ieteicams ņemt vērā klīniskā stāvokļa vērtējumu, nevis nomācošo antiviēlu novērtējuma rezultātus (izmantojot Betesda metodi).

Ziņots arī par anamnēstiskām reakcijām ar cilvēka VIII faktora un/vai cūku VIII faktora inhibitoru pieaugumu pacientiem, kuri saņēmuši OBIZUR terapiju. Šis anamnēstiskais pieaugums var izraisīt efektivitātes trūkumu. Ja ir aizdomas par šādām inhibējošām antiviēlām pret OBIZUR un trūkst efektivitātes, apsveriet citas ārstēšanas iespējas.

Trūkst klīniskās informācijas par nomācošu antiviēlu attīstību pret OBIZUR pēc atkārtotas lietošanas. Tādēļ OBIZUR ir jālieto tikai tad, ja tas uzskatāms par klīniski nepieciešamu. Plašas ādas purpuras gadījumā nav obligāti nepieciešama ārstēšana.

OBIZUR tiek iegūts, izmantojot rekombinanta DNS metodi kāmjā mazuļa nieru šūnās. Antiviēlas pret kāmjā mazuļa nieru šūnām pacientiem netika konstatētas pēc OBIZUR iedarbības.

Kardiovaskulāri notikumi

Pacientiem, kam ir kardiovaskulārā riska faktori, aizstājterapija ar VIII faktoru var paaugstināt kardiovaskulāro risku.

Trombembolijas notikumi

Augsta un pastāvīga VIII faktora aktivitāte var radīt noslieci uz tromboembolijas notikumiem. Paaugstināts risks ir pacientiem ar iepriekš esošām kardiovaskulārām slimībām un vecākiem pacientiem.

Ārstēšanas uzraudzība

Hromogēnajā pārbaudē noteiktā VIII faktora aktivitāte parasti ir zemāka nekā vienas stadijas recēšanas pārbaudē noteiktā VIII faktora aktivitāte. VIII faktora aktivitātes mērījums vienmēr jāveic, izmantojot vienu pārbaudes metodoloģiju un vienam pacientam. Ieteicama vienas stadijas recēšanas pārbaude, jo tā ir izmantota OBIZUR iedarbīguma un vidējā atjaunošanās ātruma noteikšanā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nātrija saturs

OBIZUR satur 4,6 mg nātrija 1 mililitrā sagatavota šķīduma katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,23% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Katrai devai jāņem vairāki flakoni.

Piemēram, pacientam, kura ķermeņa masa ir 70 kg un kurš lieto ieteicamo 200 V/kg devu, būs nepieciešami 28 flakoni, tātad vienā ārstēšanas reizē uzņemta nātrija daudzums būs 128,8 mg. Tas ir līdzvērtīgi 6,44% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav ziņots par OBIZUR mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Dzīvnieku reproduktivitātes pētījumi ar OBIZUR nav veikti. Nav pieejami dati par pieredzi saistībā ar OBIZUR lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti laikā. Tāpēc OBIZUR grūtniecības un barošanas ar krūti laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir skaidri norādīts.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

OBIZUR neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Lietošanas drošuma profila kopsavilkums

Ir iespējama paaugstināta jutība vai alerģiskas reakcijas (tostarp angioedēma, dedzināšana un durstīšanas sajūta injicēšanas vietā, drebuļi, pietvīkums, vispārēja nātrene, galvassāpes, nātrene, hipotensija, letarģija, slikta dūša, nemiers, tahikardija, spiediena sajūta krūtīs, tirpšana, vemšana un sēkšana) un dažos gadījumos tā var progresēt līdz smagai anafilaksei (tostarp šokam) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar iegūtu hemofīliju var attīstīties cūku VIII faktoru nomācošas antivielas. Nomācošās antivielas, tostarp anamnētiskās atbildes reakcijas, var izraisīt efektivitātes trūkumu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk redzamā tabula ir izveidota saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK un ieteiktais termina līmenis). OBIZUR klīniskajā pētījumā saistībā ar iegūtu hemofīliju lietošanas drošuma profils tika novērtēts 29 pieaugušiem pacientiem. Devīņpadsmit pacientiem nebija nosakāma cūku VIII faktora nomācošas antivielas sākotnējā titrā ($< 0,6$ BV/ml). Divpadsmit no 19 pacientiem nebija nosakāms cūku antivielu VIII faktora nomācošu antivielu titrs pēc ārstēšanas, pieciem bija novērojams titra pieaugums ($\geq 0,6$ BV/ml), un diviem pacientiem netika analizēti paraugi pēc ārstēšanas, savukārt septiņiem pacientiem veidojās anamnētiskas reakcijas ar ≥ 10 BU pieaugumu cilvēka VIII faktora līmenī un/vai rekombinantās cūkas VIII faktora sekvenču inhibitoru līmeņos.

Biežums tika novērtēts atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmas klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Izmeklējumi	Pozitīvs cūku VIII faktora nomācošu antivielu testa rezultāts (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Anamnētiska reakcija	Ļoti bieži

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav noteikta OBIZUR ietekme, ja ir lietota lielāka deva nekā ieteikts.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, asins koagulācijas faktori. ATĶ kods: B02BD14

Darbības mehānisms

OBIZUR ir rekombinants, cūku sekvenču VIII faktors ar atšķeltu B domēnu (*susoctocog alfa*). Tas ir glikoproteīns.

Nekavējoties pēc ievadīšanas pacienta asinsritē, VIII faktors saistās ar Villebranda (*Willebrand*) faktoru (vWF). VIII faktora/Villebranda faktora komplekss sastāv no divām molekulām (VIII faktora un Villebranda faktora) ar atšķirīgām fizioloģiskām funkcijām. Aktivizētais VIII faktors darbojas kā aktivizētā IX faktora līdzfaktors, paātrinot X faktora pārvēršanu par aktivizēto X faktoru, kas pārvērš protrombīnu par trombīnu. Pēc tam trombīns pārvērš fibrinogēnu par fibrīnu un izveidojas trombs.

Iegūtā hemofīlija ir rets asinsreces traucējums, kad pacientiem ar normāliem VIII faktora gēniem veidojas nomācošas autoantivielas pret VIII faktoru. Šīs autoantivielas neitralizē cirkulējošo cilvēka VIII faktoru, tādējādi radot pieejamā VIII faktora deficītu. Cirkulējošajām antivielām (inhibitori), kas iedarbojas uz cilvēka VIII faktoru, ir minimāla vai nav savstarpējās reaktivitātes ar OBIZUR. OBIZUR īslaicīgi aizvieto nomākto endogēno VIII faktoru, kas ir nepieciešams, lai nodrošinātu efektīvu hemostāzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

OBIZUR efektivitāte un drošums nopietnu asiņošanas gadījumu ārstēšanā pacientiem ar iegūtu hemofīliju un autoimūnām nomācošām antivielām pret cilvēka VIII faktoru tika pētīta prospektīvā, nerandomizētā, atklātā pētījumā, kur piedalījās 28 pacienti (18 baltās, 6 melnās un 4 aziātu rases pacienti). Pētījumā bija iesaistīti arī tādi pacienti, kuriem bija dzīvībai un/vai ekstremitātēm bīstama asiņošana, kuras dēļ bija nepieciešama hospitalizācija.

Visos sākotnējos asiņošanas gadījumos 24 stundas pēc pirmās devas ievadīšanas tika novērota pozitīva atbildes reakcija uz ārstēšanu (novērtēšanu veica galvenais pētnieks). Par pozitīvu reakciju tika uzskatīts gadījums, kad asiņošana tika pārtraukta vai samazinājās, tika novērota klīniskā stāvokļa uzlabošanās vai VIII faktora aktivitāte pārsniedza iepriekš noteikto sliekšni.

Pozitīva atbildes reakcija tika novērota 95 % pacientu (19/20) 8 stundu periodā un 100 % pacientu (18/18) 16 stundu periodā. Papildus reakcijai uz ārstēšanu pētnieks noteica vispārīgus ārstēšanas rezultātus, pamatojoties uz viņa/viņas iespēju pārtraukt vai samazināt OBIZUR devu un/vai ievadīšanas biežumu. Kopā 24/28 pacientiem (86 %) sākotnējais asiņošanas gadījums tika sekmīgi kontrolēts (iznākums). 16/17 pacientiem (94 %), kam pirmās izvēles terapija bija OBIZUR, pirms pirmās OBIZUR devas iepriekš netika reģistrēta tieša antihemorāģisko līdzekļu lietošana, tika ziņots par ārstēšanas panākumiem. Tika ziņots, ka pirms ārstēšanas ar OBIZUR sākšanas vienpadsmit pacienti saņēma antihemorāģiskos līdzekļus (piemēram, rFVIIa, aktivēto protrombīna kompleksa

koncentrātu, traneksamīnskābi). Astoņiem no šiem 11 pacientiem (73 %) tika novēroti ārstēšanas panākumi.

Mediānā katras injekcijas deva, kas nepieciešama sekmīgai primārās asiņošanas ārstēšanai, bija 133 V/kg un mediānā kopējā deva bija 1523 V/kg mediāni 6 dienām. Mediānais infūziju dienu skaits vienam pacientam bija 1,76 (diapazons: 0,2–5,6). Klīniskajā pētījumā sākotnēji 24 stundu periodā mediānā kopējā deva 493 V/kg tika izlietota ar mediāni 3 infūzijām. Kad ārstēšana nebija nepieciešama ilgāk nekā 24 stundas, mediānā kopējā deva 1050 V/kg tika izlietota ar mediāni 10,5 infūzijām (mediānā deva bija 100 V/kg), lai kontrolētu asiņošanas gadījumu.

OBIZUR klīniskajā pētījumā par iegūtu hemofiliju drošumu varēja vērtēt 29 pieaugušiem pacientiem. Devīnpadsmit pacientiem sākumstāvoklī nebija nosakāmas inhibējošas antivielas pret cūku VIII faktoru ($< 0,6$ BV/ml). Divpadsmit no 19 pētāmajām personām nebija nosakāms antivielu titrs pret cūku VIII faktoru pēc ārstēšanas, divām bija vērojams titra pieaugums ($\geq 0,6$ BV/ml), divām pētāmajām personām netika analizēti paraugi pēc ārstēšanas, savukārt septiņām pētāmajām veidojās anamnētiskas reakcijas ar cilvēka VIII faktora un/vai rekombinanta cūkas VIII faktora sekvenču inhibitoru līmeņa pieaugumu par ≥ 10 BU.

OBIZUR klīniskajā pētījumā pacientiem ar iedzimtu A hemofiliju ar FVIII inhibitoriem (CHAWI), kuriem tika veikta operācija, no 8 pieaugušiem pacientiem, kurus vērtēja drošuma analīzei, kopumā 5 pacientiem radās anamnētiskas (imūnās atmiņas) atbildes reakcijas.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus OBIZUR visās pediatriskās populācijas apakšgrupās saistībā ar iegūtas hemofilijas ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

1. tabulā ir sniegti farmakokinētiskie dati par 5 pacientiem ar iegūtu hemofiliju, kam netika novērota asiņošana.

1. tabula. Individuāli farmakokinētiskie dati par VIII faktora aktivitāti pēc pēdējās OBIZUR devas ievadīšanas 5 pacientiem ar iegūtu hemofiliju. Pacientiem nebija asiņošanas. VIII faktora aktivitāte tika noteikta, izmantojot vienas stadijas recēšanas pārbaudes metodi.								
Pacients	Deva (V)	Deva (V/kg)	Bāzlīnijas hFVIII aktivitāte (%)	$t_{1/2}$ (h)	$T_{maks.}$ (h)	$A_{maks.}$ (%)	AUC_{0-t} (%·t)	$AUC_{0-\infty}$ (%·t)
1	5000	76,7	89	17	0,42	213	3124	4988
2	2934	30,0	18	4,6	0,42	100	694	712
3	7540	144,2	3	5,3	0,45	74	473	492
4	9720	206,8	0	1,8	0,50	53	122	135
5	10000	133,3	N/A	4,2	0,75	178	1583	1686

$A_{maks.}$ = maksimālā novērotā aktivitāte (%); AUC_{0-t} = laukums zem koncentrācijas-laika līknē no laika vērtības 0 līdz pēdējai nosakāmajai koncentrācijai; $AUC_{0-\infty}$ = laukums zem koncentrācijas-laika līknē laika vērtības 0, kas ekstrapolēta līdz bezgalībai; $t_{1/2}$ = beigu pusperiods; $T_{maks.}$ = maksimālās novērotās aktivitātes laiks (%), N/A = nav informācijas.

Vidējais atjaunošanās ātrums pēc sākotnējās devas 200 V/kg, bija $1,06 \pm 0,75$ V/ml uz V/kg (diapazons: 0,10–2,61), kas tika noteikts, izmantojot vienas stadijas koagulācijas metodi.

Lai gan hromogēnajā pārbaudē noteiktā VIII faktora aktivitāte parasti ir zemāka nekā vienas stadijas recēšanas pārbaudē noteiktā VIII faktora aktivitāte, VIII faktora aktivitāte pēc infūzijas pacientiem ar iegūtu hemofiliju klīniskajā pētījumā OBI-1-301 kopumā bija augstāka, nosakot ar hromogēno pārbaudi, nekā nosakot ar vienas stadijas recēšanas pārbaudi (skatīt 4.4. apakšpunktu)

OBIZUR nomācošas antiviēlas tika noteiktas, izmantojot Betesda pārbaudes metodes Nijmegena modifikāciju. Trim pacientiem, kas piedalījās farmakokinētikas analizē, bāzlinijā tika novēroti nosakāmi pretcūku VIII faktora inhibitoru titri ($\geq 0,6$ Betesda vienības (BV)/ml). Trim no pieciem pacientiem pēc ārstēšanas netika novēroti nosakāmi pretcūku VIII faktora titri ($< 0,6$ BV/ml, balstoties uz pēdējo ziņoto rezultātu), diviem pacientiem tika novērots nenosakāms pretcūku VIII faktora titrs ($\geq 0,6$ BV/ml).

OBIZUR vidējais pusperiods tika novērtēts deviņiem pacientiem, kam tika novērota asiņošana, kā (aptuveni) 10 stundas (diapazons: 2,6–28,6 stundas).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu vai atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Tomēr pētījumos par atkārtotu devu toksicitāti pieaugoša glomerulopātijas sastopamība un smaguma pakāpe tika novērota pērtiķiem, kam intravenozi ievadīja OBIZUR devu 75, 225 un 750 V/kg/dienā. OBIZUR reproduktīvie pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Pulveris

Polisorbāts 80

Nātrija hlorīds

Kalcija hlorīda dihidrāts

Saharoze

Trometamols

Trometamola hidrohlorīds

Nātrija citrāts

Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Sagatavoto šķīdumu izlietojiet nekavējoties, tomēr ne ilgāk kā 3 stundu laikā pēc sagatavošanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienā OBIZUR iepakojumā ir ietverti 1, 5 vai 10 no šiem vienumiem:

- flakoni ar pulveri (I tipa stikls) ar aizbāzni (butilgumijas, kas pārklāta ar FluroTec®) un noraujamu drošības aizvākojumu;
- pilnšļirces (I tipa stikls) ar aizbāzni (brombutilgumijas, kas pārklāta ar FluroTec® foliju saskares vietā), brombutilgumijas vāciņu un Luera savienojuma adapteri;
- šķidruma pārneses ierīce ar nenoņemamu plastmasas durkli.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains, bez daļiņām un tā pH līmenis ir 6,8–7,2. Bufera šķīduma osmolalitātes diapazons: 59–65 10 % mOsm/kg H₂O.

Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai sagatavotajā zāļu šķīdumā nav redzamas cietu vielu daļiņas vai mainījusies krāsa. Nelietojiet šķīdumu, ja tajā ir daļiņas vai tā krāsa ir mainījusies.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Sagatavošanās

Lai zāles sagatavotu lietošanai, nepieciešams:

- aprēķinātais pulvera flakonu skaits;
- tāds pats skaits 1 ml šļirču ar šķīdinātāju un sterilu flakonu adapteru;
- spirta salvetes;
- liela, sterila šļirce, kur iepildīt galīgo atšķaidīto zāļu tilpumu.

Tālāk aprakstītās procedūras ir sniegtas vispārējam ieskatam par OBIZUR sagatavošanu lietošanai. Ievērojiet tālāk sniegtos atšķaidīšanas norādījumus katram sagatavošanai paredzētajam pulvera flakonam.

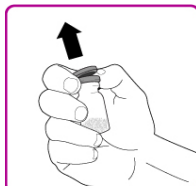
Sagatavošana

Izmantojiet aseptisku sagatavošanas metodi.

1. Sagaidiet, līdz OBIZUR pulvera flakons un pilnšļirce ar šķīdinātāju sasniedz istabas temperatūru.
2. Noņemiet plastmasas vāciņu no OBIZUR pulvera flakona (**A attēls**).
3. Noslaukiet gumijas aizbāzni ar spirta salveti (nav ietverta komplektā). Pirms lietošanas uzgaidiet, līdz tas nožūst.
4. Noplēšiet flakona adaptera iepakojuma apvalku (**B attēls**). Nepieskarieties Luera savienojumu (uzgalis) flakona adaptera vidū. Neizņemiet flakona adapteri no iepakojuma.
5. Novietojiet flakona adaptera iepakojumu uz tīras virsmas, Luera savienojumu vēršot uz augšu.
6. Nolauziet pilnšļirces ar šķīdinātāju aizsargvāciņu (**C attēls**).
7. Stingri turot flakona adaptera iepakojumu, pievienojiet pilnšļirci ar šķīdinātāju flakona adapterim un bīdiet pilnšļirces galu Luera savienojuma virzienā flakona adaptera vidū, griežot to pulksteņrādītāju kustības virzienā, līdz pilnšļirce tiek nofiksēta. Pārmērīgi nepievelciet (**D attēls**).
8. Noņemiet plastmasas iepakojumu (**E attēls**).
9. Novietojiet OBIZUR pulvera flakonu uz tīras, līdzenas un stingras virsmas. Pievienojiet flakona adapteri OBIZUR pulvera flakonam un stingri bīdiet flakona adaptera filtra adatu cauri OBIZUR pulvera flakona gumijas apļa vidusdaļai, līdz caurspīdīgais plastmasas vāciņš nofiksējas uz flakona (**F attēls**).

10. Bīdiet virzuli lejup, lai visu šķīdinātāju no pilnšļirces lēnām injicētu OBIZUR pulvera flakonā.
11. Uzmanīgi virpiniet OBIZUR pulvera flakonu (ar apļveida kustību), nenņemot pilnšļirci, līdz viss pulveris ir pilnībā izšķīdis/sagatavots lietošanai (**G attēls**). Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai sagatavotajā šķīdumā nav redzamas cietu vielu daļiņas. Nelietot, ja ir redzamas cietu vielu daļiņas vai mainījusies krāsa.
12. Ar vienu roku turiet flakonu un flakona adapteri, bet ar otru — stingri satveriet pilnšļirces kannu un noskrūvējiet pilnšļirci ar šķīdinātāju no flakona adaptera, skrūvējot pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam (**H attēls**).
13. Izmantojiet OBIZUR nekavējoties un 3 stundu laikā pēc sagatavošanas, uzglabājot istabas temperatūrā.

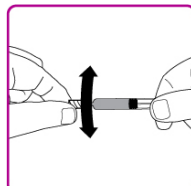
A attēls



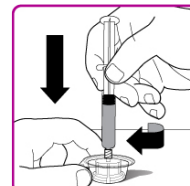
B attēls



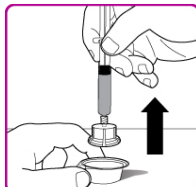
C attēls



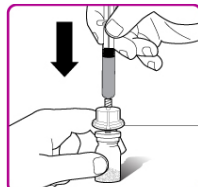
D attēls



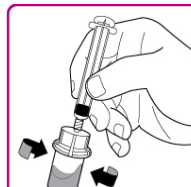
E attēls



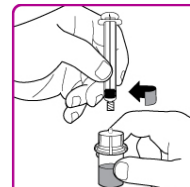
F attēls



G attēls



H attēls



Ievadīšana

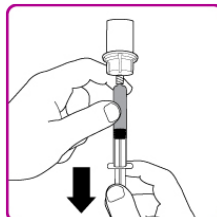
Tikai injicēšanai intravenozi.

- Pirms ievadīšanas pārbaudiet sagatavoto OBIZUR šķīdumu, vai tajā nav redzamas cietu vielu daļiņas vai mainījusies krāsa. Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Neievadīt, ja ir redzamas nogulsnes vai krāsas pārmaiņas.
- Neievadiet OBIZUR vienā caurulītē vai konteinerā ar citām injicējamām zālēm.

Izmantojiet aseptisku sagatavošanas metodi. Ievadiet, veicot tālāk aprakstīto procedūru.

1. Kad visi flakoni ir sagatavoti, pievienojiet lielu šļirci flakona adapterim, lēnām bīdot šļirces galu Luera savienojuma virzienā flakona adaptera vidū, griežot to pulksteņrādītāju kustības virzienā, līdz šļirce tiek nofiksēta.
2. Apgrieziet flakonu; ievadiet flakonam pievienotajā šļircē gaisu un ievelciet šļircē sagatavoto OBIZUR (**I attēls**).
3. Noskrūvējiet lielo šļirci no flakona adaptera, skrūvējot pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam, un atkārtojiet šo procedūru visiem sagatavotajiem OBIZUR flakoniem, līdz tiek sasniegts kopējais ievadāmais tilpums.
4. Intravenozi ievadiet sagatavoto OBIZUR ar ātrumu 1–2 ml minūtē.

I attēls



7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 11. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 16. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS (-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms OBIZUR realizācijas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tostarp par plašsaziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir samazināt devu nepareizas sadales risku.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā OBIZUR tiek tirgots, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kas varētu izrakstīt OBIZUR un noteikt tā devas, ir piekļuve šai izglītojošās informācijas paketei vai tā tiek nodrošināta:

- informācija ārstam.

Informācijā ārstam ir jābūt iekļautam:

- zāļu aprakstam;
- veselības aprūpes speciālistu mācību materiālam.

Veselības aprūpes speciālistu mācību materiālā ir jābūt ietvertiem šādiem galvenajiem elementiem:

- veselības aprūpes speciālistu brošūra, kas satur detalizētus aprēķinus par flakonu skaitu pacientam, kura ķermeņa masa ir, piemēram, 70 kg;
- tiešsaistes videoklips, lai turpmāk pilnveidotu nepieciešamos zāļu devu aprēķinus un ievadišanu.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14(8) pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai nodrošinātu pienācīgu OBIZUR drošuma un efektivitātes uzraudzību, ārstējot asiņošanas epizodes pacientiem ar iegūtu hemofiliju, ko izraisījušas antivielas pret VIII faktoru, RAĪ katru gadu jāsniedz jaunākā informācija par OBIZUR drošumu un efektivitāti.	Katru gadu īkgadējās novērtēšanas laikā

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

OBIZUR 500 U pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
susoctocog alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Pēc sagatavošanas viens mililitrs šķīduma satur aptuveni 500 vienības antihemofiliskā cūku sekvenses VIII faktora (rekombinants) jeb alfa susoktokoga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

Polisorbāts 80

Nātrijs hlorīds

Kalcija hlorīda dihidrāts

Saharoze

Trometamols

Trometamola hidrohlorīds

Nātrijs citrāts

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Viens, pieci, desmit flakonsi

Viena, piecas, desmit pilnšļirces ar šķīdinātāju

Viens, pieci, desmit flakona adapteris

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Izlietot uzreiz vai 3 stundu laikā pēc sagatavošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH
1221 Vienna
AUSTRIJA

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18	UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA
-----------	---

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE PULVERIM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

OBIZUR 500 U pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
susoctocog alfa
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

500 V

6. CITA

Baxalta logotips

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE ŠĶĪDINĀTĀJAM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Šķīdinātājs zālēm OBIZUR
ūdens injekcijām.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam. OBIZUR paredzēts lietot tikai slimnīcā, un to drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists.

OBIZUR 500 U pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai
susoctocog alfa

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir OBIZUR un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms OBIZUR saņemšanas
3. Kā OBIZUR saņemt
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt OBIZUR
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir OBIZUR un kādam nolūkam to lieto

OBIZUR satur aktīvo vielu *susoctocog alfa*, antihemofilisko cūku sekvenču VIII faktoru. VIII faktors nepieciešams asins recekļu veidošanās un asiņošanas apturēšanas procesā.

Pacienti ar iegūtu hemofiliju VIII faktors neiedarbojas pareizi, jo šiem pacientiem ir attīstījušās antivielas pret VIII faktoru, kas nomāc asins recēšanas faktoru.

OBIZUR tiek lietots asiņošanas traucējumu ārstēšanā pieaugušiem pacientiem ar iegūtu hemofiliju (iedzimti asiņošanas traucējumi, ko izraisa nepietiekama VIII faktora aktivitāte, jo organismā veidojas antivielas). Šīs antivielas OBIZUR iedarbību nomāc mazāk nekā cilvēka VIII faktoru.

OBIZUR atjauno trūkstozo VIII faktora aktivitāti un veicina asins recekļu veidošanos asiņošanas vietā.

2. Kas Jums jāzina pirms OBIZUR saņemšanas

Šīs zāles ir paredzētas lietot tikai hospitalizētiem pacientiem. Pacientam jānodrošina asiņošanas stāvokļa uzraudzība klīniskos apstākļos.

Jūs nedrīkstat saņemt OBIZUR šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret *susoctocog alfa* vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret kāmju olbaltumiem (niecīgs daudzums zālēs OBIZUR var veidoties ražošanas procesā);
- ja Jums ir iedzimta A hemofilija ar inhibitoriem (*congenital haemophilia A with inhibitors, CHAWI*).

Ja neesat pārliecināts, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms OBIZUR saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Paaugstināta jutība

Retos gadījumos pastāv iespēja, ka Jums var rasties alerģiska reakcija pret OBIZUR. Jums jāzina par alerģisku reakciju agrīniem simptomiem (pazīmes un simptomus skatiet 4. punktā). Ja novērojat kādu no šiem simptomiem, injekcija ir nekavējoties jāpārtrauc. Smagu simptomu gadījumā, tostarp apgrūtināta elpošana un (gandrīz) ģībonis, nepieciešama neatliekamā ārstēšana slimnīcā.

Inhibitori

Jūsu ārsts var pārbaudīt, vai Jūsu organismā veidojas nomācošās antivielas pret cūku VIII faktoru un šo antivielu pieaugums.

Jūsu ārsts pārbaudīs VIII faktoru asinīs, lai pārlicinātos, vai Jums tiek nodrošināta pietiekama VIII faktora deva. Ārsts arī pārbaudīs, vai asiņošana tiek atbilstoši kontrolēta.

Kardiovaskulāri notikumi

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums pašlaik ir vai anamnēzē ir bijusi sirds un asinsvadu slimība vai pastāv trombozes risks (asins recekļu veidošanās risks normālos asinsvados), jo nevar izslēgt trombemboliskas slimības augsta un pastāvīga VIII faktora līmeņa asinīs gadījumā.

Bērni un pusaudži

Informācija par OBIZUR lietošanu bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem nav pieejama.

Citas zāles un OBIZUR

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Nav zināma OBIZUR mijiedarbība ar citām zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

OBIZUR neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

OBIZUR satur nātriju

Šīs zāles satur 4,6 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā ml pēc sagatavošanas lietošanai. Tas ir līdzvērtīgi 0,23% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Katrai devai jālieto vairāki flakoni.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir diēta ar samazinātu nātrija daudzumu.

3. Kā OBIZUR saņemt

Ārstēšanu ar OBIZUR uzsāks ārsts, kuram ir pieredze pacientu ar hemofiliju (ar asiņošanu saistītas slimības) ārstēšanā.

Ārsts aprēķinās Jums nepieciešamo OBIZUR devu (vienībās vai V) atkarībā no Jūsu veselības stāvokļa un ķermeņa masas. Ievadīšanas biežums un ilgums ir atkarīgs no OBIZUR iedarbības. Aizstājterapija ar OBIZUR parasti ir pagaidu ārstēšanas metode, līdz tiek novērsta asiņošana vai nomāktas antivielas pret VIII faktoru.

Jūsu ārsts uzraudzīs Jūsu antivielu līmeni pret OBIZUR.

Ieteicamā sākuma deva ir 200 V uz kilogramu ķermeņa masas, ko ievada intravenozi.

Ārsts regulāri pārbaudīs VIII faktora aktivitāti, lai noteiktu turpmākās devas un OBIZUR ievadīšanas biežumu.

Iedarbība uz asiņošanu parasti tiek novērota pirmo 24 stundu laikā. Ārsts pielāgos OBIZUR devu un ievadīšanas ilgumu, līdz asiņošana tiks pilnībā novērsta.

Visa sagatavotā OBIZUR deva ir jāievada ar ātrumu 1–2 ml minūtē.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja sākas smagas un pēkšņas alerģiskas reakcijas, ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc. Ja novērojat kādu no šiem agrīnajiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu:

- lūpu un mēles pietūkums;
- dedzināšana un durstīšanas sajūta injicēšanas vietā;
- drebuļi, pietvīkums;
- nātrene, vispārēja nieze;
- galvassāpes, zems asinsspiediens;
- letarģija, slikta dūša, nemiers;
- ātra sirdsdarbība, spiedoša sajūta krūtīs;
- kņudēšana, vemšana;
- sēkšana.

Ļoti bieži sastopamas nevēlamās blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem)

- Antivielu attīstība un esošo antivielu pieaugums pret zālēm, kas var izraisīt efektivitātes trūkumu, un asiņošana turpināsies.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabā OBIZUR

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, flakona un pilnšļirces pēc atzīmes „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Sagatavoto šķīdumu izlietojiet nekavējoties, tomēr ne ilgāk kā 3 stundu laikā pēc tam, kad pulveris ir pilnībā izšķīdis.

Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam.

Neievadīt, ja ir novērotas nogulsnes vai krāsas pārmaiņas.

Tā kā šīs zāles lieto hospitalizētiem pacientiem, slimnīcas darbinieki atbild par šo zāļu pareizu uzglabāšanu pirms un pēc to lietošanas, kā arī par pareizu izmešanu.

Nosaukums un sērijas numurs

Pēc katras OBIZUR devas ievadīšanas medicīnas speciālistam ir stingri ieteicams pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp Jūsu ārstēšanu un Jums ievadīto zāļu sērijas numuru.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko OBIZUR satur

- Aktīvā viela ir alfa susoktokogs (antihemofilisks cūku sekvenses VIII faktors, ko iegūst, izmantojot rekombinanta DNS metodi). Katrā flakonā ar pulveri ir 500 V alfa susoktokoga.
- Pulvera citas sastāvdaļas ir polisorbāts 80, nātrija hlorīds (skatīt arī 2. punktu), kalcija hlorīda dihidrāts, saharoze, trometamols, trometamola hidrohlorīds, nātrija citrāta dihidrāts.
- Šķīdinātājs ir 1 ml sterilizēts ūdens injekcijām.

OBIZUR ārējais izskats un iepakojums

Vienā iepakojumā ir ietverti 1, 5 vai 10 no šiem vienumiem:

- stikla flakons ar 500 V OBIZUR balta un irdena pūdera veidā ar butilgumijas aizbāzni, kas pārklāts ar FluroTec® un noraujamu drošības aizvākojumu;
- stikla pilnšļirce ar 1 ml sterila ūdens injekcijām, ar brombutilgumijas vāciņu kas pārklāts ar FluroTec® foliju saskares vietā un Luera savienojuma adapteri;
- šķidruma pārneses ierīce ar nenoņemamu plastmasas durkli.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austrija

Ražotājs

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492

medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda 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

Latvija

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

medinfoEMEA@takeda.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

NORĀDĪJUMI PAR SAGATAVOŠANU UN IEVADĪŠANU

Sagatavošanās

Lai zāles sagatavotu lietošanai, nepieciešams:

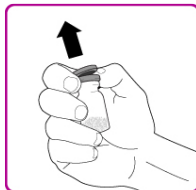
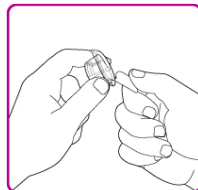
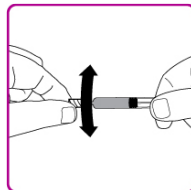
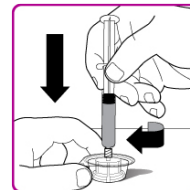
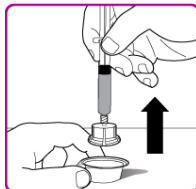
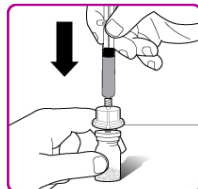
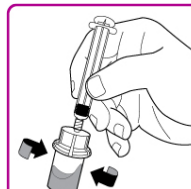
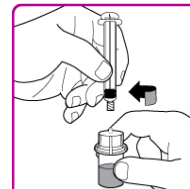
- aprēķinātais pulvera flakonu skaits;
- tāds pats skaits 1 ml šļirču ar šķīdinātāju un sterilu flakonu adapteru;
- spirta salvetes;
- liela, sterila šļirce, kur iepildīt galīgo atšķaidīto zāļu tilpumu.

Tālāk aprakstītās procedūras ir sniegtas vispārējam ieskatam par OBIZUR sagatavošanu lietošanai. Ievērojiet tālāk sniegtos atšķaidīšanas norādījumus katram sagatavošanai paredzētajam pulvera flakonam.

Sagatavošana

Izmantojiet aseptisku sagatavošanas metodi.

1. Sagaidiet, līdz OBIZUR pulvera flakons un pilnšļirce ar šķīdinātāju sasniedz istabas temperatūru.
2. Noņemiet plastmasas vāciņu no OBIZUR pulvera flakona (**A attēls**).
3. Noslaukiet gumijas aizbāzni ar spirta salveti (nav ietverta komplektā). Pirms lietošanas uzgaidiet, līdz tas nožūst.
4. Noplēšiet flakona adaptera iepakojuma apvalku (**B attēls**). Nepieskarieties Luera savienojumam (uzgalis) flakona adaptera vidū. Neizņemiet flakona adapteri no iepakojuma.
5. Novietojiet flakona adaptera iepakojumu uz tīras virsmas, Luera savienojumu vēršot uz augšu.
6. Nolauziet pilnšļirces ar šķīdinātāju aizsargvāciņu (**C attēls**).
7. Stingri turot flakona adaptera iepakojumu, pievienojiet pilnšļirci ar šķīdinātāju flakona adapterim un bīdiet pilnšļirces galu Luera savienojuma virzienā flakona adaptera vidū, griežot to pulksteņrādītāju kustības virzienā, līdz pilnšļirce tiek nofiksēta. Pārmērīgi nepievelciet (**D attēls**).
8. Noņemiet plastmasas iepakojumu (**E attēls**).
9. Novietojiet OBIZUR pulvera flakonu uz tīras, līdzenas un stingras virsmas. Pievienojiet flakona adapteri OBIZUR pulvera flakonam un stingri bīdiet flakona adaptera filtra adatu cauri OBIZUR pulvera flakona gumijas apļa vidusdaļai, līdz caurspīdīgais plastmasas vāciņš nofiksējas uz flakona (**F attēls**).
10. Bīdiet virzuli lejup, lai visu šķīdinātāju no pilnšļirces lēnām injicētu OBIZUR pulvera flakonā.
11. Uzmanīgi virpiniet OBIZUR pulvera flakonu (ar aplveida kustību), nenoņemot pilnšļirci, līdz viss pulveris ir pilnībā izšķīdis/sagatavots lietošanai (**G attēls**). Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai sagatavotajā šķīdumā nav redzamas cietu vielu daļiņas. Nelietot, ja ir redzamas cietu vielu daļiņas vai mainījusies krāsa.
12. Ar vienu roku turiet pulvera flakonu un flakona adapteri, bet ar otru — stingri satveriet pilnšļirces kannu un noskrūvējiet pilnšļirci ar šķīdinātāju no flakona adaptera, skrūvējot pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam (**H attēls**).
13. Izmantojiet OBIZUR nekavējoties un 3 stundu laikā pēc sagatavošanas, uzglabājot istabas temperatūrā.

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

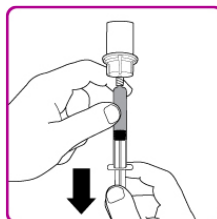
Ievadīšana

Tikai injicēšanai intravenozi.

- Pirms ievadīšanas pārbaudiet sagatavoto OBIZUR šķīdumu, vai tajā nav redzamas cietu vielu daļiņas vai mainījusies krāsa. Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Neievadīt, ja ir redzamas nogulsnes vai krāsas pārmaiņas.
- Neievadiet OBIZUR vienā caurulītē vai konteinerā ar citām injicējamām zālēm.

Izmantojiet aseptisku sagatavošanas metodi. Ievadiet, veicot tālāk aprakstīto procedūru.

1. Kad visi flakoni ir sagatavoti, pievienojiet lielu šļirci flakona adapterim, lēnām bīdot šļirces galu Luera savienojuma virzienā flakona adaptera vidū, griežot to pulksteņrādītāju kustības virzienā, līdz šļirce tiek nofiksēta.
2. Apgrieziet flakonu; ievadiet flakonam pievienotajā šļircē gaisu un ievelciet šļircē sagatavoto OBIZUR (**I attēls**).
3. Noskrūvējiet lielo šļirci no flakona adaptera, skrūvējot pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam, un atkārtojiet šo procedūru visiem sagatavotajiem OBIZUR flakoniem, līdz tiek sasniegts kopējais ievadāmais tilpums.
4. Intravenozi ievadiet sagatavoto OBIZUR ar ātrumu 1–2 ml minūtē.

I attēls

Nepieciešamā OBIZUR sākotnējā deva tiek noteikta, izmantojot šādu formulu:

$$\text{Sākotnējā deva (V/kg)} \div \text{Zāļu stiprums (V/flakonā)} \times \text{ķermeņa masa (kg)} = \text{flakonu skaits}$$

Piemēram, pacientam, kura ķermeņa masa ir 70 kg, sākotnējai devai nepieciešamo flakonu skaits tiek noteikts, izmantojot šādu formulu:

$$200 \text{ V/kg} \div 500 \text{ V/flakonā} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ flakoni}$$

Devas

Ieteicamā sākuma deva ir 200 V uz kilogramu ķermeņa masas, ko ievada intravenozi.

Asiņošanas veids	Mērķa VIII faktora beigu aktivitāte (vienības uz dl vai normas % daļa)	Sākotnējā deva (vienības uz kg)	Turpmākā deva	Turpmāko devu lietošanas biežums un ilgums
Viegla līdz vidēja virsējo muskuļu asiņošana/nav neirovaskulārā apdraudējuma un locītavu asiņošanas	> 50 %	200	Turpmākās devas titrēšana jāveic, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju, kā arī, lai uzturētu mērķa VIII faktora aktivitāti	Deva jāievada ik pēc 4–12 stundām, lietošanas biežumu var pielāgot, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju un noteikto VIII faktora aktivitāti
Nozīmīga vidēji smaga vai smaga intramuskulāra, retroperitoneāla, kuņģa-zarnu trakta, intrakraniāla asiņošana	> 80 %			