

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

OBIZUR 500 E pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 500 enheter av susoktokog alfa fra svinesekvens med B-domeneslettet antihemofilifaktor VIII (rDNA).

OBIZUR inneholder ca. 500 E/ml med susoktokog alfa etter rekonstituering.

Styrken (E) bestemmes ved hjelp av ett-trinns koaguleringsanalyse (OSCA). Den spesifikke aktiviteten til OBIZUR er ca. 10 000 E/mg protein.

Susoktokog alfa (antihemofilifaktor VIII (rDNA), svinesekvens) er et rensset protein som har 1448 aminosyrer med en omtrentlig molekylær masse på 175 kDa.

Det fremstilles med rekombinant DNA-teknologi i nyreceller fra nyfødte hamstre (BHK, baby hamster kidney). BHK-cellene kultiveres i medier som inneholder føtalt bovint serum. Produksjonsprosessen er fri for humant serum og humane proteinprodukter, og inneholder ikke flere dyreavledede materialer.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 4,6 mg (198 mM) natrium per ml av rekonstituert oppløsning.
Hvert hetteglass inneholder 0,05 mg polysorbat 80 per ml av rekonstituert oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt.

Oppløsningsvæsken er klar og fargeløs.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av blødningsepisoder hos pasienter med ervervet hemofili forårsaket av antistoffer mot faktor VIII.

OBIZUR er indisert til voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med OBIZUR skal skje under oppsyn av en lege som har erfaring med behandling av hemofili (se pkt. 4.4).

Behandlingsovervåking

Legemidlet skal kun administreres til innlagte pasienter. Det krever klinisk overvåking av pasientens blødningsstatus.

I løpet av behandlingen er hensiktsmessig fastsetting av faktor VIII-nivåer tilrådelig som veiledning for dosen som skal administreres og hyppigheten av gjentatte infusjoner (se pkt. 4.4). Individuelle pasienter kan variere i sin respons på faktor VIII og demonstrere forskjellige halveringstider og tilhelingsrater. Dose basert på kroppsvekt kan måtte justeres hos undervektige eller overvektige pasienter.

Spesielt ved større kirurgiske intervensjoner er presis overvåking av substitusjonsbehandlingen gjennom koagulasjonsanalyse (faktor VIII-aktivitet i plasma) uunnværlig.

Når det brukes en *in vitro* tromboplastintid (aPTT)-basert ett-trinns koagulasjonsanalyse for å fastslå faktor VIII-aktivitet i pasienters blodprøver, kan faktor VIII-aktivitet i plasma være betydelig påvirket av både typen aPTT-reagens og referansestandard som brukes i analysen. Det kan også være betydelige forskjeller mellom analyseresultatene oppnådd i en aPTT-basert ett-trinns koagulasjonsanalyse og den kromogene analysen ifølge Ph. Eur. Dette er spesielt viktig når man bytter laboratorium og/eller reagensene som brukes i analysen.

Dosering

Dosen, hyppigheten og varigheten av behandling med OBIZUR avhenger av plasseringen til, omfanget og alvorlighetsgraden av blødningsepisoden, faktor VIII-målaktiviteten og pasientens kliniske tilstand.

Antallet administrerte faktor VIII-enheter uttrykkes i enheter (E), som er avledet fra en intern standard som er kalibrert med gjeldende standard fra Verdens helseorganisasjon (WHO) for faktor VIII-legemidler.

Aktiviteten til én enhet (E) av faktor VIII er ekvivalent med mengden av faktor VIII i én ml av normalt humant plasma.

Anbefalt første dose er 200 E per kilo kroppsvekt, gitt ved intravenøs injeksjon (se pkt. 6.6).

Den nødvendige første dosen av OBIZUR for en pasient beregnes ved hjelp av følgende formel:

$$\text{første dose (E/kg)} \div \text{legemiddelstyrke (E/hetteglass)} \times \text{kroppsvekt (kg)} = \text{antallet hetteglass}$$

For en pasient på 70 kg beregnes antallet hetteglass for den første dosen for eksempel som følger:

$$200 \text{ E/kg} \div 500 \text{ E/hetteglass} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ hetteglass}$$

Overvåk faktor VIII-aktivitet og klinisk tilstand 30 minutter etter første injeksjon og 3 timer etter administrering av OBIZUR.

Overvåk faktor VIII-aktivitet umiddelbart før og 30 minutter etter påfølgende doser og se tabellen nedenfor for anbefalte faktor VIII-målbasisnivåer.

Ett-trinns koaguleringsanalyse for faktor VIII anbefales fordi den er brukt ved bestemmelsen av styrken til OBIZUR og gjennomsnittlig tilhelingsrate (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dosen og administreringshyppigheten må baseres på resultatene av faktor VIII-aktiviteten (må holdes innen anbefalte grenser) og oppnådd klinisk respons.

Hvis testing av anti-rpFVIII antisofer er negativ før behandlingsoppstart, skal en lavere dose enn den anbefalte på 200 E/kg gis som en oppstartdose. Klinisk respons skal monitoreres nøye, siden doser under 200 E/kg har vært forbundet med mangel på effekt (se pkt. 4.4)

Dataene om effekt og sikkerhet hos pasienter med ervervet hemofili er begrenset (se pkt. 5.1).

Innledende fase

Blødningstype	Faktor VIII- mål for bunnkonsentrasjon av faktor VIII (enheter per dl eller % av normalen)	Første dose (enheter per kg)	Påfølgende dose	Hyppigheten og varigheten av påfølgende dosering
Mild til moderat blødning fra overfladisk muskel / ingen nevrovaskulær kompromittering og leddblødning	> 50 %	200	Titrer påfølgende doser basert på klinisk respons og for å opprettholde faktor VIII-bunnkonsentrasjonen	Doser hver 4. til 12. time. Hyppighet kan justeres basert på klinisk respons og målt faktor VIII-aktivitet
Stor moderat til alvorlig intramuskulær, retroperitoneal, gastrointestinal, intrakraniell blødning	> 80 %			

Tilhelingsfasen

Når blødningen har respondert, vanligvis innen de første 24 timene, fortsettes administrering av OBIZUR med en dose som opprettholder faktor VIII-basisaktiviteten på 30–40 %, til blødningen er kontrollert. Maksimal faktor VIII-blodaktivitet må ikke overskride 200 %.

Behandlingens lengde avhenger av klinisk vurdering.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av OBIZUR hos barn og ungdommer under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Det totale volumet av rekonstituert OBIZUR må administreres med en hastighet på 1–2 ml per minutt.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, hamsterprotein eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Medfødt hemofili A med inhibitorer (CHAWI) (se pkt. 5.1)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Dosering

Startdosering under den anbefalte dosen på 200 E/kg har vært assosiert med mangel på effekt (se pkt. 4.2).

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type er mulige med OBIZUR. Legemidlet inneholder spormengder av hamsterproteiner.

Pasienter skal tilrådes å avslutte bruken av legemiddelet umiddelbart og kontakte lege dersom det oppstår symptomer på overfølsomhet. Pasienter må informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner som elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, pipende pust, hypotensjon og anafylaksi.

Dersom sjokk skulle forekomme, skal medisinsk standardbehandling av sjokk følges.

Hemmere

Det er anbefalt å teste for anti-rpFVIII-antistoffer før oppstart av OBIZUR-behandling. Behandlingen kan startes opp før resultatet av denne testen er klar, etter en skjønnsmessig vurdering fra legen. Behandlingsbeslutninger kan støttes ytterligere ved å overvåke faktor VIII-nivåer. Hemmende antistoffer mot svinefaktor VIII (målt ved hjelp av en modifisering av Nijmegen-variasjonen av Bethesda-analysen) ble oppdaget før og etter eksponering for OBIZUR. Manglende effekt kan skyldes hemmende antistoffer mot OBIZUR. Hemmertitert på opptil 29 Bethesda-enheter ble registrert ved baseline, men pasientene responderte likevel positivt på OBIZUR. Det anbefales at behandling baseres på klinisk skjønn og ikke på påvisning av hemmende antistoffer ved hjelp av Bethesda-analysen.

Anamnesticke reaksjoner med økte verdier av humanfaktor VIII- og/eller svinefaktor VIII-hemmere har også blitt rapportert hos pasienter behandlet med OBIZUR. Disse anamnesticke økningene kan føre til mangel på effekt. Hvis det er mistanke om slike hemmende antistoffer mot OBIZUR og det er en manglende effekt, bør andre behandlingsalternativer vurderes.

Det foreligger ikke klinisk informasjon om utvikling av hemmende antistoffer til OBIZUR etter gjentatt administrering. OBIZUR må derfor bare gis når det anses for klinisk nødvendig. Omfattende kutan purpura krever ikke nødvendigvis behandling.

OBIZUR fremstilles ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi i nyreceller fra nyfødte hamstre. Antistoffer mot nyrecelleprotein fra nyfødte hamstre ble ikke påvist hos pasientene før eller etter eksponering for OBIZUR.

Kardiovaskulære hendelser

Hos pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer, kan substitusjonsbehandling med faktor VIII øke den kardiovaskulære risikoen.

Tromboemboliske hendelser

Høy og vedvarende faktor VIII-aktivitet i blodet kan disponere for tromboemboliske hendelser. Personer med påvist hjertesykdom og eldre er særlig utsatt.

Behandlingsovervåking

Faktor VIII-aktiviteten som bestemmes ved kromogen analyse, er som regel lavere enn faktor VIII-aktiviteten bestemt ved ett-trinns koaguleringsanalyse. Måling av faktor VIII-aktivitet må alltid utføres med samme analysemetode. Ett-trinns koaguleringsanalyse anbefales fordi den er brukt ved bestemmelsen av styrken til OBIZUR og gjennomsnittlig tilhelingsrate (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjelpestoffer

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 4,6 mg natrium per 1 ml med rekonsituert oppløsning i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,23 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Flere hetteglass må tas per dose.

Eksempel: En pasient på 70 kg som tar den anbefalte dosen på 200 E/kg, krever 28 hetteglass, noe som gir et natriuminntak på 128,8 mg per behandling. Dette tilsvarer 6,44 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Polysorbatinnhold

Dette legemidlet inneholder 0,05 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,05 mg per ml rekonstituert oppløsning. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom OBIZUR og andre legemidler er blitt rapportert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduktive dyrestudier er ikke blitt utført med OBIZUR. Erfaring med bruk av OBIZUR under graviditet og amming er ikke tilgjengelig. OBIZUR må derfor brukes under graviditet og amming bare hvis det er klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

OBIZUR har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på injeksjonsstedet, frysninger, hetetokter, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, uro, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, pipende pust) er mulige og kan utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk) (se pkt. 4.4).

Pasienter med ervervet hemofili kan utvikle hemmende antistoffer mot svinefaktor VIII. Hemmende antistoffer, inkludert anamnesticke responser, kan føre til manglende effekt.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor er satt opp i henhold til MedDRA-organklasser (SOC og foretrukket term-nivå). I den kliniske utprøvingen av OBIZUR for ervervet hemofili var det 29 pasienter som kunne vurderes for sikkerhet. Nitten forsøkspersoner hadde ikke et påvisbart antistofnivå mot faktor VIII-hemmertiter ved baselinjen (< 0,6 BE/ml). Blant de 19 forsøkspersonene hadde

tolv av dem ingen påvisbare antisvinefaktor VIII-titert etter behandling, fem hadde en økning i titer ($\geq 0,6$ BE/ml), og to forsøkspersoner hadde ingen analyserte prøver etter behandling. Sju forsøkspersoner utviklet anamnesticke reaksjoner med en økning på ≥ 10 BU i human faktor VIII og/eller hemmere med rekombinant faktor VIII fra svinesekvens.

Frekvenser er blitt evaluert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Anamnesticke reaksjoner	Svært vanlige
Undersøkelser	Positiv test for hemmende antistoffer mot svinefaktor VIII (se pkt. 4.4)	Vanlige

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Virkningene av høyere doser av OBIZUR enn anbefalt, er ikke blitt karakterisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika, blodkoagulasjonsfaktorer. ATC-kode: B02BD14

Virkningsmekanisme

OBIZUR er en rekombinant, B-domeneslettet faktor VIII fra svinesekvens (susoktokog alfa). Det er et glykoprotein.

Umiddelbart etter frigjøring i pasientens sirkulasjon binder faktor VIII seg til von Willebrand-faktor (vWF). Faktor VIII/von Willebrand-faktorkomplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med ulike fysiologiske funksjoner. Aktivert faktor VIII fungerer som en medfaktor for aktivert faktor IX, og akselererer konvertering av faktor X til aktivert faktor X, som til slutt konverterer protrombin til trombin. Trombin omdanner deretter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes.

Ervervet hemofili A er en sjelden blødningslidelse der pasienter med normale faktor VIII-gener utvikler hemmende autoantistoffer rettet mot faktor VIII. Disse autoantistoffene nøytraliserer sirkulerende menneskelig faktor VIII og skaper dermed en mangel på tilgjengelig faktor VIII. Sirkulerende antistoffer (hemmere) rettet mot menneskelig faktor VIII har minimal eller ingen kryssreaktivitet mot OBIZUR.

OBIZUR erstatter midlertidig de hemmede endogene faktor VIII-mengdene som trengs for effektiv hemostase.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten til og effekten av OBIZUR for behandling av alvorlige blødningsepisoder hos pasienter med ervervet hemofili med autoimmune hemmende antistoffer mot human faktor VIII ble undersøkt i

en prospektiv, ikke-randomisert åpen studie med 28 pasienter (18 kaukasiere, 6 svarte og 4 asiater). Studien omfattet pasienter med livs- og/eller lemtruende blødninger som krevde sykehusinnleggelse.

Alle første blødningsepisoder hadde en positiv respons på behandling ved 24 timer etter første dosering, som vurdert av den primære utprøveren. En positiv respons var en respons der blødningen hadde stoppet eller ble redusert, med klinisk forbedring eller med faktor VIII-aktivitet over et forhåndsdefinert målnivå.

En positiv respons ble observert hos 95 % (19/20) av vurderte pasienter etter 8 timer og hos 100 % (18/18) etter 16 timer. I tillegg til respons på behandling ble det generelle vellykkede utfallet bestemt av utprøveren basert på hans/hennes mulighet til å avbryte administrering av eller redusere dosen og/eller doseringshyppigheten av OBIZUR. For totalt 24/28 (86 %) inntraff vellykket kontroll (stans) av den første blødningsepisoden. Av disse pasientene som ble behandlet med OBIZUR som første behandling, definert som ingen tidligere bruk av antihemoragiske midler før første OBIZUR-behandling, ble endelig vellykket utfall rapportert for 16/17 (94 %). Det ble rapportert at elleve pasienter hadde mottatt antihemoragiske midler (f.eks. rFVIIa, aktivert protrombinkomplekskonsentrat, tranexamsyre) før første behandling med OBIZUR. Av disse 11 pasientene var det endelige behandlingsutfallet vellykket for åtte stykker (73 %).

Mediandosen per injeksjon for vellykket behandling av den primære blødningen var 133 E/kg, og den totale mediandosen var 1 523 E/kg for en median på 6 dager. Medianantallet daglige infusjoner per pasient var 1,76 (område: 0,2 til 5,6). I den innledende 24-timers perioden ble den totale mediandosen på 493 E/kg benyttet i den kliniske studien med en median på 3 infusjoner. I tilfeller der behandling var nødvendig utover 24 timers-perioden ble en total mediandose på 1 050 E/kg benyttet med en median på 10,5 infusjoner (mediandose på 100 E/kg) for å kontrollere en blødningsepisode.

I den kliniske utprøvingen av OBIZUR for ervervet hemofili var det 29 pasienter som kunne vurderes for sikkerhet. Nitten forsøkspersoner hadde ikke et påvisbart antisynefaktork VIII-hemmertiter ved baselinjen (< 0,6 BE/ml). Blant de 19 forsøkspersonene hadde tolv av dem ingen påvisbare antisynefaktork VIII-titert etter behandling, fem hadde en økning i titer ($\geq 0,6$ BE/ml), og to forsøkspersoner hadde ingen analyserte prøver etter behandling. Sju forsøkspersoner utviklet anamnestiske reaksjoner med en økning på ≥ 10 BU i human faktor VIII og/eller hemmere med rekombinant faktor VIII fra svinesekvens.

I den kliniske utprøvingen av OBIZUR for pasienter med medfødt hemofili A med FVIII inhibitorer (CHAWI) som gjennomgikk kirurgi, var det 8 voksne pasienter som kunne vurderes for sikkerhetsanalyse. Av disse 8 forsøkspersonene opplevde 5 anamnestiske reaksjoner

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med OBIZUR i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av ervervet hemofili (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske data fra 5 pasienter med ervervet hemofili mens de var i en ikke-blødningstilstand, er presentert i tabell 1.

Tabell 1: Individuelle farmakokinetiske data for faktor VIII-aktivitet etter administrering av den siste dosen av OBIZUR til 5 pasienter med ervervet hemofili. Pasientene var i en ikke-blødningstilstand. Faktor VIII-aktivitet ble målt ved hjelp av den ett-trinns koaguleringsanalysen.

Pasiente ne	Dose (E)	Dose (E/kg)	hFVIII-baselinje aktivitet (%)	$t_{1/2}$ (t)	T_{max} (t)	A_{max} (%)	AUC_{0-t} (%·t)	$AUC_{0-\infty}$ (%·t)
1	5 000	76,7	89	17	0,42	213	3 124	4 988
2	2 934	30,0	18	4,6	0,42	100	694	712
3	7 540	144,2	3	5,3	0,45	74	473	492
4	9 720	206,8	0	1,8	0,50	53	122	135
5	10 000	133,3	I/T	4,2	0,75	178	1 583	1 686

A_{max} = maksimal observert aktivitet i prosent; AUC_{0-t} = området under konsentrasjon-tid-kurven fra tidspunkt 0 til siste målbare konsentrasjon; $AUC_{0-\infty}$ = området under konsentrasjon-tid-kurven fra tidspunkt 0 ekstrapolert til uendelig; $t_{1/2}$ = Terminal halveringstid; T_{max} = tiden med maksimal observert aktivitetsprosentandel, I/T = ikke tilgjengelig.

Den gjennomsnittlige tilhelingshastigheten etter den første dosen på 200 E/kg var $1,06 \pm 0,75$ E/ml per E/kg (område 0,10–2,61) målt ved hjelp av ett-stadiums koaguleringsanalyse.

Selv om faktor VIII-aktiviteten som bestemmes ved kromogen analyse, som regel er lavere enn faktor VIII-aktiviteten bestemt ved ett-trinns koaguleringsanalyse, hadde faktor VIII-aktiviteten etter infusjon hos pasienter med ervervet hemofili i den kliniske studien OBI-1-301 en tendens til å være høyere ved bestemmelse med kromogen analyse enn med ett-trinns koaguleringsanalyse (se pkt. 4.4).

Hemmende antistoffer mot OBIZUR ble målt ved hjelp av en modifisering av Nijmegen-variasjonen av Bethesda-analysemetoden. Tre pasienter som ble inkludert i den farmakokinetiske analysen, hadde et påvisbart antsvinefaktor VIII-hemmertiter ved baselinjen ($\geq 0,6$ Bethesda-enheter (BE)/ml). Tre av de fem pasientene hadde ingen synlige antsvinefaktor VIII-titere etter behandling ($< 0,6$ BE/ml basert på siste rapporterte resultat). To pasienter hadde et påvisbart antsvinefaktor VIII-titer ($\geq 0,6$ BE/ml).

Gjennomsnittlig halveringstid for OBIZUR hos ni evaluerbare pasienter i blødningstilstand var (ca.) 10 timer (område 2,6 til 28,6 timer).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi eller toksisitetstester ved gjentatt dosering. Ved gjentatte studier av dosetoksitet hadde forekomsten og alvorlighetsgraden av glomerulopati observert hos aper som fikk administrert OBIZUR intravenøst med doser på 75, 225 og 750 E/kg/dag, imidlertid en tendens til å øke over tid.

Reproduktive dyrestudier er ikke blitt utført med OBIZUR.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Pulver

Polysorbat 80 (E433)
Natriumklorid
Kalsiumkloriddihydrat (E509)
Sukrose
Trometamol

Trometamolhydroklorid
Natriumcitrat (E331)

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Det rekonstituerte legemidlet må brukes umiddelbart og ikke lenger enn 3 timer etter rekonstituering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Én pakning med OBIZUR inneholder 1, 5 eller 10 av følgende:

- hetteglass med pulver (type I-glass) med en propp (butylgummi belagt med fluorpolymerfilm) og vippelukk.
- ferdigfylte sprøyter (type I-glass) med en propp (bromobutylgummi belagt med fluorpolymerfilm på kontaktsiden), en bromobutyl gummisspisshette og en Luer-lock-adapter
- væskeoverføringsenhet med en integrert plastspike

Ikke alle pakningstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs og uten partikler, og har en pH på 6,8 til 7,2. Osmolaliteten til formuleringsbufferen ligger i området 59 til 65 10 % mOsm/kg H₂O.

Rekonstituert legemiddel skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsninger med partikler eller misfarging må ikke administreres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Klargjøring

Før du begynner med rekonstituering, trenger du følgende:

- Beregnet antall hetteglass med OBIZUR
- Samme antall ferdigfylte 1 ml-sprøyter med sterilt vann til injeksjonsvæsker og sterile hetteglassadaptere
- Injeksjonstørk
- Stor steril sprøyte som kan romme det endelige volumet av rekonstituert legemiddel.

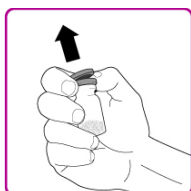
Prosedylene nedenfor er ment som generelle retningslinjer for klargjøring og rekonstituering av OBIZUR. Gjenta følgende rekonstitueringsinstruksjoner for hvert hetteglass med OBIZUR som skal administreres.

Rekonstituering

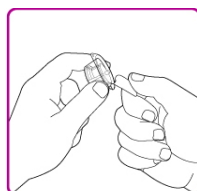
Benytt aseptisk teknikk under rekonstitueringsprosedyren.

1. La OBIZUR-hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske oppnå romtemperatur.
2. Fjern plasthetten fra OBIZUR-hetteglasset (**figur A**).
3. Tørk gummiproppen med et injeksjonstørk (ikke inkludert), og la den tørke før bruk.
4. Fjern beskyttelsen til hetteglassadapterpakningen (**figur B**). Ikke berør Luer-locken (spissen) i midten av hetteglassadapteren. Ikke ta hetteglassadapteren ut av pakningen.
5. Plasser hetteglassadapterpakningen på en ren overflate slik at Luer-locken peker oppover.
6. Brekk av forseglingshetten til den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske (**figur C**).
7. Mens du holder fast hetteglassadapterpakningen kobler du den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæsken til hetteglassadapteren ved å skyve sprøytespissen ned på Luer-locken i midten av hetteglassadapteren og vrir den med klokken til sprøyten er festet på plass. Ikke stram til for hardt (**figur D**).
8. Fjern plastpakningen (**figur E**).
9. Plasser OBIZUR-hetteglasset på en ren, flat, hard overflate. Plasser hetteglassadapteren over OBIZUR-hetteglasset og skyv filterspiken til hetteglassadapteren bestemt gjennom midten av OBIZUR-hetteglassets gummisirkel inntil plasthetten festes på plass på hetteglasset (**figur F**).
10. Skyv stampelet ned for sakte å injisere all oppløsningsvæske fra sprøyten til OBIZUR-hetteglasset.
11. Virvle forsiktig (i en sirkulerende bevegelse) OBIZUR-hetteglasset uten å fjerne sprøyten frem til alt pulveret har blitt fullstendig oppløst/rekonstituert (**figur G**). Den rekonstituerte oppløsningen må kontrolleres visuelt for partikler før administrering. Skal ikke brukes hvis det observeres partikler eller misfarging.
12. Hold hetteglasset og hetteglassadapteren med én hånd, og bruk den andre til å ta godt tak i sylindren til den ferdigfylte sprøyten. Skru sprøyten fra hetteglasset ved å bevege den mot klokken (**figur H**).
13. Bruk OBIZUR umiddelbart og innen 3 timer etter rekonstituering ved oppbevaring i romtemperatur.

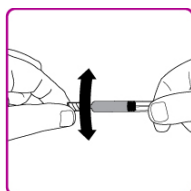
Figur A



Figur B



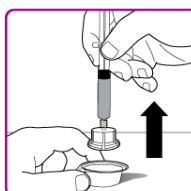
Figur C



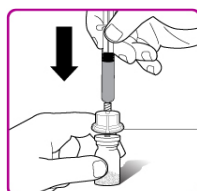
Figur D



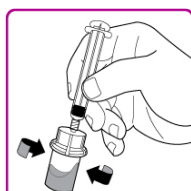
Figur E



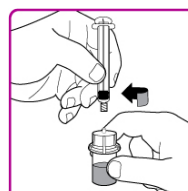
Figur F



Figur G



Figur H



Administrering

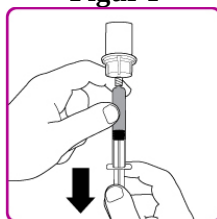
Kun til intravenøs injeksjon.

- Inspiser den rekonstituerte OBIZUR-oppløsningen for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen skal være klar og fargeløs. Skal ikke administreres hvis det observeres partikler eller misfarging.
- Ikke administrer OBIZUR i samme slange eller beholder som andre legemidler for injeksjon.

Benytt antiseptisk teknikk og administrer ved å følge følgende prosedyre:

1. Når alle hetteglassene har blitt rekonstituert, kobler du en stor sprøyte til hetteglassadapteren ved forsiktig å skyve sprøytespissen ned på Luer-locken i midten av hetteglassadapteren og vrir den med klokken til sprøyten er festet på plass.
2. Vend hetteglasset. Press luften i sprøyten inn i hetteglasset og trekk den rekonstituerte OBIZUR-oppløsningen inn i sprøyten (**figur I**).
3. Skru den store sprøyten av hetteglassadapteren ved å vri den mot klokken, og gjenta denne prosessen for alle rekonstituerte hetteglass med OBIZUR inntil det totale volumet som skal administreres, har blitt nådd.
4. Administrer den rekonstituerte OBIZUR-oppløsningen intravenøst med en hastighet på 1–2 ml per minutt.

Figur I



7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Wien
ØSTERRIKE
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. november 2015
Dato for siste fornyelse: 16. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østerrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering av OBIZUR i hvert medlemsland skal innehaveren av markedsføringstillatelsen (MAH) avtale innholdet og formatet til opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsveier, distribusjonsmetoder og andre aspekter ved programmet, med nasjonal kompetent myndighet.

Opplæringsprogrammet har som formål å minimere risikoen for feildosering.

MAH skal, i alle medlemsland der hvor OBIZUR markedsføres, påse at helsepersonell som forventes å forskrive eller applisere OBIZUR skal ha tilgang til / være forsynt med følgende opplæringsmateriale:

- Opplæringsmateriale for leger

Opplæringsmaterialet for leger skal inneholde:

- Preparatomtale
- Opplæringsmateriale for helsepersonell

Opplæringsmaterialet for helsepersonell skal inneholde følgende:

- En brosjyre som inneholder detaljert utregning av antall hetteglass for en pasient som veier for eksempel 70 kg
- En nettvideo som inngående beskriver hvordan man beregner og administrerer legemiddelet

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å sikre en tilstrekkelig overvåking av sikkerheten til og effekten av OBIZUR i behandlingen av blødningsepisoder hos pasienter med ervervet hemofili som er forårsaket av antistoffer mot faktor VIII, skal MAH sørge for årlige oppdateringer av eventuell ny informasjon om sikkerheten til og effekten av OBIZUR.	Årlig i forbindelse med den årlige reassessmenten.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

OBIZUR 500 E pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
susoktokog alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Én ml inneholder ca. 500 E susoktokog alfa fra svinesekvens med antihemofilifaktor VIII
(rekombinant) etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: polysorbat 80 (E433), natriumklorid, calciumkloriddihydrat (E509), sukrose,
trometamol, trometamolhydroklorid, natriumcitrat (E331).
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Ett, fem, ti hetteglass
Én, fem, ti ferdigfylt(e) sprøyte(r) med oppløsningsvæske
Én, fem, ti hetteglassadapter(e)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.
Brukes umiddelbart eller innen 3 timer etter rekonstituering.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Baxalta Innovations GmbH
1221 Wien
ØSTERRIKE

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

PULVERETIKETT PÅ HETTEGLASSET

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

OBIZUR 500 E pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
susoktokog alfa
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 E

6. ANNET

Baxalta-logo

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

OPPLØSNINGSVÆSKEETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for OBIZUR
Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

OBIZUR 500 E pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning susoktokog alfa

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva OBIZUR er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får OBIZUR
3. Hvordan OBIZUR blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan OBIZUR oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva OBIZUR er og hva det brukes mot

OBIZUR inneholder virkestoffet susoktokog alfa, antihemofilifaktor VIII, svinesekvens. Faktor VIII er nødvendig for at blodet skal kunne koagulere og stanse blødninger.

Hos pasienter med ervervet hemofili fungerer ikke faktor VIII riktig, fordi pasienten har utviklet antistoffer mot sin egen faktor VIII, noe som nøytraliserer denne blodkoaguleringsfaktoren.

OBIZUR brukes til behandling av blødningsepisoder hos voksne med ervervet hemofili (en blødningslidelse forårsaket av mangel på faktor VIII-aktivitet på grunn av antistoffutvikling). Disse antistoffene har mindre nøytraliserende virkning mot OBIZUR enn mot human faktor VIII.

OBIZUR gjenoppretter den manglende faktor VIII-aktiviteten og hjelper blodet å koagulere på blødningsstedet.

2. Hva du må vite før du får OBIZUR

Legemidlet skal kun gis på sykehus. Det krever klinisk overvåking av pasientens blødningsstatus.

Du må ikke få OBIZUR

- dersom du er allergisk overfor susoktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor hamsterproteiner (spormengder kan finnes i OBIZUR som følge av produksjonsprosessen)
- hvis du har medfødt hemofili A med inhibitorer (CHAWI)

Rådfør deg med lege før du får dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får OBIZUR.

Overfølsomhet

Det er en liten mulighet for at du kan oppleve en allergisk reaksjon på OBIZUR. Du må være klar over tidlige tegn på allergiske reaksjoner (se avsnitt 4 for tegn og symptomer). Hvis noen av disse symptomene oppstår, må injeksjonen stanses. Alvorlige symptomer, inkludert problemer med å puste og (nær) besvimelse, krever rask akuttbehandling på sykehuset.

Hemmere

Legen din kan sjekke om du har hemmende antistoffer mot svinefaktor VIII og om du har økninger i disse antistoffene.

Legen vil sjekke din faktor VIII i blodet for å bekrefte at du får nok faktor VIII. Legen vil også sjekke om blødningen er tilstrekkelig kontrollert.

Kardiovaskulære hendelser

Rådfør deg med lege hvis du har eller tidligere har hatt hjertesykdom, eller hvis du har en kjent risiko for trombose (sykdommer grunnet blodpropp i normale blodkar), fordi muligheten for utvikling av tromboemboliske sykdommer ved høye og vedvarende faktor VIII-nivåer i blodet ikke kan utelukkes.

Barn og ungdom

Det er ingen informasjon om bruken av OBIZUR hos barn og ungdommer under 18 år.

Andre legemidler og OBIZUR

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er ingen kjente interaksjoner mellom OBIZUR og andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

OBIZUR har ingen innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

OBIZUR inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 4,6 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver milliliter etter at det har blitt rekonstituert. Dette tilsvarer 0,23 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Flere hetteglass må tas per dose.

Snakk med legen din hvis du er på en natriumfattig diett.

OBIZUR inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder opptil 0,05 mg polysorbat 80 i hver ml rekonstituert oppløsning. Dette tilsvarer 0,05 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan OBIZUR blir gitt

Behandling med OBIZUR vil bli utført av en lege med erfaring med behandling av pasienter med hemofili (blødningslidelser).

Legen beregner din OBIZUR-dose (i enheter eller E) avhengig av din tilstand og kroppsvekt. Administreringshyppigheten og -varigheten vil avhenge av hvor godt OBIZUR fungerer for deg. Vanligvis er erstatningsterapi med OBIZUR en midlertidig behandling frem til blødningen er stoppet eller antistoffene mot din egen faktor VIII er fjernet.

Legen vil følge med på antistoffer du har mot OBIZUR.

Den anbefalt første dosen er 200 E per kilo kroppsvekt, gitt ved intravenøs injeksjon.

Legen vil måle din faktor VIII-aktivitet regelmessig for å bestemme den påfølgende dosen og hyppigheten av OBIZUR-administrering.

Blødningen responderer vanligvis innen de første 24 timene. Legen vil justere dosen og varigheten av OBIZUR-behandlingen frem til blødningen stopper.

Det totale volumet av rekonstituert OBIZUR må administreres med en hastighet på 1–2 ml per minutt.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis alvorlige og plutselige allergiske reaksjoner oppstår, må injeksjonen stoppes umiddelbart. Du må kontakte lege umiddelbart hvis du har noen av følgende tidlige symptomer:

- Hevelse i lepper og tunge
- Brennende og stikkende fornemmelse på injeksjonsstedet
- Frysninger, rødme
- Elveblest, generell kløe
- Hodepine, lavt blodtrykk
- Slapphet, kvalme, rastløshet
- Raske hjerteslag, tetthet i brystet
- Prikking, brekninger
- Pipende pust

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Utvikling av antistoffer og økninger i eksisterende antistoffer mot legemidlet, som kan føre til manglende effekt med kontinuerlig blødning.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan OBIZUR oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen, hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Bruk oppløsningen umiddelbart, og ikke lenger enn 3 timer etter at pulveret har blitt fullstendig oppløst.

Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar og fargeløs.

Skal ikke administreres hvis det oppdages partikler eller misfarging.

Siden dette legemidlet brukes under innleggelse på sykehus, er sykehuspersonalet ansvarlig for korrekt oppbevaring av legemidlet før og under bruk, samt for korrekt avfallshåndtering.

Navn og batchnummer

Det anbefales sterkt at legemidlets navn og batchnummer protokollføres hver gang OBIZUR administreres til en pasient, for å opprettholde en kobling mellom behandlingen og legemiddelbatchen.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av OBIZUR

- Virkestoffet er susoktokog alfa (antihemofilifaktor VIII, svinesekvens fremstilt ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi). Hvert hetteglass med pulver inneholder 500 E susoktokog alfa.
- Andre innholdsstoffer i pulveret er polysorbat 80 (E433) (se avsnitt 2 «OBIZUR inneholder polysorbat 80»), natriumklorid (se avsnitt 2 «OBIZUR inneholder natrium»), kalsiumkloriddihydrat (E509), sukrose, trometamol, trometamolhydroklorid og natriumcitrat (E331).
- Oppløsningsvæsken er 1 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan OBIZUR ser ut og innholdet i pakningen

En pakning inneholder 1, 5 eller 10 av følgende:

- hetteglass med hvitt OBIZUR 500 E pulver med en butyl gummiplugg belagt med fluorpolymerfilm og vippelukk.
- ferdigfylt glassprøyte med plugg av bromobutylgummi belagt med fluorpolymerfilm på kontaktsiden og 1 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker med en bromobutyl gummispisskappe og en Luer-lock-adapter
- væskeoverføringsenhet med en integrert plastspike

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østerrike

Tilvirker

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østerrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

INSTRUKSJONER FOR KLARGJØRING OG ADMINISTRERING

Klargjøring

Før du begynner med rekonstituering, trenger du følgende:

- Beregnet antall hetteglass med OBIZUR
- Samme antall ferdigfylte 1 ml-sprøyter med sterilt vann til injeksjonsvæsker og sterile hetteglassadaptere
- Injeksjonstørk
- Stor steril sprøyte som kan romme det endelige volumet av rekonstituert legemiddel

Prosedyrene nedenfor er ment som generelle retningslinjer for klargjøring og rekonstituering av OBIZUR. Gjenta følgende rekonstitueringsinstruksjoner for hvert hetteglass med OBIZUR som skal administreres.

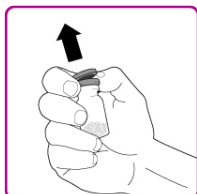
Rekonstituering

Benytt aseptisk teknikk under rekonstitueringsprosedyren.

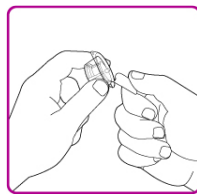
1. La OBIZUR-hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske oppnå romtemperatur.
2. Fjern plathetten fra OBIZUR-hetteglasset (**figur A**).
3. Tørk gummiproppen med et injeksjonstørk (ikke inkludert), og la den tørke før bruk.
4. Fjern beskyttelsen til hetteglassadapterpakningen (**figur B**). Ikke berør Luer-locken (spissen) i midten av hetteglassadapteren. Ikke ta hetteglassadapteren ut av pakningen.
5. Plasser hetteglassadapterpakningen på en ren overflate slik at Luer-locken peker oppover.
6. Brekk av inngrepsikringshetten til den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske (**figur C**).
7. Mens du holder fast hetteglassadapterpakningen kobler du den ferdigfylte sprøyten med oppløsningsvæske til hetteglassadapteren ved å skyve sprøytespissen ned på Luer-locken i midten av hetteglassadapteren og vrir den med klokken til sprøyten er festet på plass. Ikke stram til for hardt (**figur D**).
8. Fjern plastpakningen (**figur E**).
9. Plasser OBIZUR-hetteglasset på en ren, flat, hard overflate. Plasser hetteglassadapteren over OBIZUR-hetteglasset og skyv filterspiken til hetteglassadapteren bestemt gjennom midten av OBIZUR-hetteglassets gummisirkel inntil plathetten festes på plass på hetteglasset (**figur F**).

10. Skyv stempelet ned for sakte å injisere all oppløsningsvæsken fra sprøyten til OBIZUR-hetteglasset.
11. Virvle forsiktig (i en sirkulerende bevegelse) OBIZUR-hetteglasset uten å fjerne sprøyten frem til alt pulveret har blitt fullstendig oppløst/rekonstituert (**figur G**). Den rekonstituerte oppløsningen må kontrolleres visuelt for partikler før administrering. Skal ikke brukes hvis det observeres partikler eller misfarging.
12. Hold hetteglasset og hetteglassadapteren med én hånd, og bruk den andre til å ta godt tak i sylindren til den ferdigfylte sprøyten. Skru sprøyten fra hetteglasset ved å bevege den mot klokken (**figur H**).
13. Bruk OBIZUR umiddelbart og innen 3 timer etter rekonstituering ved oppbevaring i romtemperatur.

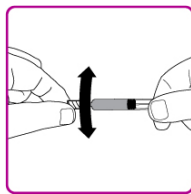
Figur A



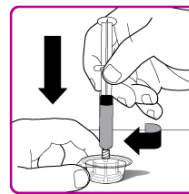
Figur B



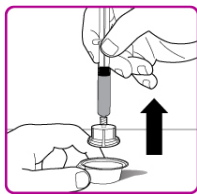
Figur C



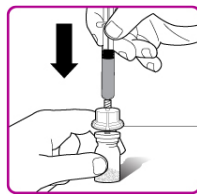
Figur D



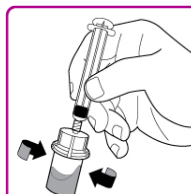
Figur E



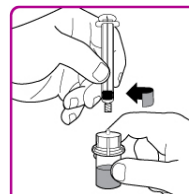
Figur F



Figur G



Figur H



Administrering

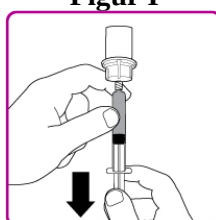
Kun til intravenøs injeksjon.

- Inspiser den rekonstituerte OBIZUR-oppløsningen for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen skal være klar og fargeløs. Skal ikke administreres hvis det observeres partikler eller misfarging.
- Ikke administrer OBIZUR i samme slange eller beholder som andre legemidler for injeksjon.

Benytt antiseptisk teknikk og administrer ved å følge følgende prosedyre:

1. Når alle hetteglassene har blitt rekonstituert, kobler du en stor sprøyte til hetteglassadapteren ved forsiktig å skyve sprøytespissen ned på Luer-locken i midten av hetteglassadapteren og vrir den med klokken til sprøyten er festet på plass.
2. Vend hetteglasset. Press luften i sprøyten inn i hetteglasset og trekk den rekonstituerte OBIZUR-oppløsningen inn i sprøyten (**figur I**).
3. Skru den store sprøyten av hetteglassadapteren ved å vri den mot klokken, og gjenta denne prosessen for alle rekonstituerte hetteglass med OBIZUR inntil det totale volumet som skal administreres, har blitt nådd.
4. Administrer den rekonstituerte OBIZUR-oppløsningen intravenøst med en hastighet på 1–2 ml per minutt.

Figur I



Den nødvendige første dosen av OBIZUR for en pasient beregnes ved hjelp av følgende formel:

$$\text{første dose (E/kg)} \div \text{legemiddelstyrke (E/hetteglass)} \times \text{kroppsvekt (kg)} = \text{antallet hetteglass}$$

For en pasient på 70 kg beregnes antallet hetteglass for den første dosen for eksempel som følger:

$$200 \text{ E/kg} \div 500 \text{ E/hetteglass} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ hetteglass}$$

Dosering

Anbefalt første dose er 200 E per kilo kroppsvekt, gitt ved injeksjon.

Blødningstype	Faktor VIII- mål for bunnkonsentrasjon av faktor VIII (enheter per dl eller % av normalen)	Første dose (enheter per kg)	Påfølgende dose	Hyppigheten og varigheten av påfølgende dosering
Mild til moderat blødning fra overfladisk muskel / ingen nevrovaskulær kompromittering og leddblødning	> 50 %	200	Titrer påfølgende doser basert på klinisk respons og for å opprettholde faktor VIII-bunnkonsentrasjonen	Doser hver 4. til 12. time. Hyppighet kan justeres basert på klinisk respons og målt faktor VIII-aktivitet
Stor moderat til alvorlig intramuskulær, retroperitoneal, gastrointestinal, intrakraniell blødning	> 80 %			