

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OBIZUR 500 j. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 500 jednostek pozbawionego domeny B antyhemofilowego czynnika VIII (rDNA), o sekwencji wieprzowej, susoktokogu alfa.

OBIZUR po rekonstytucji zawiera około 500 j./ml susoktokogu alfa.

Aktywność czynnika (j.) jest oznaczana za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania (ang. one-stage coagulation assay, OSCA). Aktywność swoista produktu leczniczego OBIZUR wynosi około 10 000 j./mg białka.

Produkt leczniczy OBIZUR [antyhemofilowy czynnik VIII (rDNA), o sekwencji wieprzowej] to oczyszczone białko zbudowane z 1448 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej 175 kDa.

Jest on wytwarzany w komórkach nerki młodego chomika (ang. baby hamster kidney, BHK) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Komórki BHK są hodowane w podłożu, które zawiera płodową surowicę bydlęcą. W procesie wytwarzania nie jest stosowana surowica ludzka oraz produkty białek ludzkich ani żadne dodatkowe materiały pochodzenia zwierzęcego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 4,6 mg (198 mM) sodu na ml rekonstruowanego roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek ma kolor biały.

Rozpuszczalnik jest przezroczysty i bezbarwny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII.

Produkt leczniczy OBIZUR jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym OBIZUR powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii (patrz punkt 4.4).

Monitorowanie leczenia

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do podawania szpitalnego. Wymaga on klinicznego nadzoru stanu krwawienia pacjenta.

Zaleca się, aby w trakcie leczenia wykonywać odpowiednie oznaczenia poziomu czynnika VIII w celu dobrania dawki, jaka ma zostać podana oraz częstości powtarzania wlewów (patrz punkt 4.4). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być zróżnicowana u poszczególnych pacjentów, co przejawia się różnymi okresami półtrwania i poziomami odzysku. Dawka określona na podstawie masy ciała może wymagać skorygowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą.

W szczególności w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest ścisłe monitorowanie leczenia substytucyjnego za pomocą badań układu krzepnięcia (aktywność czynnika VIII w osoczu).

Gdy w celu określenia aktywności czynnika VIII w próbkach krwi pacjentów stosowany jest jednostopniowy test krzepnięcia *in vitro* oparty na aktywowanym czasie trombotoplastyny (APTT), wówczas na wyniki aktywności czynnika VIII w osoczu w znacznym stopniu może wpływać zarówno typ odczynnika APTT oraz wzorzec użyty w teście. Ponadto według Farmakopei Europejskiej mogą występować znaczne rozbieżności między wynikami uzyskiwanymi w jednostopniowym teście krzepnięcia opartym na APTT, a wynikami uzyskiwanymi metodą chromogeniczną. Jest to szczególnie ważne w przypadku zmiany laboratorium i (lub) odczynników używanych w oznaczeniu.

Dawkowanie

Dawka, częstotliwość i czas trwania terapii produktem leczniczym OBIZUR zależy od umiejscowienia, rozległości i nasilenia epizodu krwawienia, docelowej aktywności czynnika VIII, a także od stanu klinicznego pacjenta.

Liczbę podawanych jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach (j.), które pochodzą od wewnętrznego wzorca skalibrowanego z aktualnym wzorcem Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO) dla produktów zawierających czynnik VIII. Jedna jednostka (j.) aktywności czynnika VIII jest równoważna zawartości czynnika VIII w jednym ml prawidłowego ludzkiego osocza.

Zalecana dawka początkowa wynosi 200 j. na kilogram masy ciała podawana jako wstrzyknięcie dożylnie (patrz punkt 6.6).

Wymagana dawka początkowa produktu leczniczego OBIZUR u pacjenta jest obliczana przy użyciu następującego wzoru:

$$\text{Dawka początkowa (j./kg)} \div \text{Moc produktu leczniczego (j./fiolkę)} \times \text{Masa ciała (kg)} = \text{Liczba fiolek}$$

np. w przypadku pacjenta ważącego 70 kg liczba fiolek dla dawki początkowej zostanie obliczona w następujący sposób:

$$200 \text{ j./kg} \div 500 \text{ j./fiolkę} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ fiolek}$$

Monitorować aktywność czynnika VIII oraz stan kliniczny 30 minut po pierwszym wstrzyknięciu oraz 3 godziny po podaniu produktu leczniczego OBIZUR.

Monitorować aktywność czynnika VIII bezpośrednio przed oraz 30 minut po kolejnych dawkach, zalecane docelowe minimalne aktywności czynnika VIII — patrz tabela poniżej.

Zalecany jest jednostopniowy test wykrzepiania dla czynnika VIII, ponieważ stosowano go do określania mocy produktu leczniczego OBIZUR oraz średniego współczynnika odzysku (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dawka i częstość podawania powinny opierać się na wynikach aktywności czynnika VIII (utrzymywanej w odpowiednich granicach) oraz osiągniętej odpowiedzi klinicznej.

Jeśli wynik badania na przeciwciała anty-rpFVIII przed rozpoczęciem leczenia jest ujemny, jako początkową dawkę leczniczą można zastosować dawkę mniejszą niż zalecana dawka 200 j./kg mc. Odpowiedź kliniczna powinna być ściśle monitorowana, ponieważ dawkowanie poniżej 200 j./kg mc. wiązało się z brakiem skuteczności (patrz punkt 4.4).

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z nabytą hemofilią są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Faza początkowa

Rodzaj krwawienia	Docelowa minimalna aktywność czynnika VIII (jednostki na dl lub % normy)	Dawka początkowa (jednostki na kg)	Dawka kolejna	Częstość i czas trwania kolejnej dawki
Łagodne do umiarkowanego krwawienie mięśnia powierzchniowego / brak pogorszenia neuronaczyniowego oraz krwawienia stawu	>50%	200	Dostosowywanie kolejnych dawek na podstawie odpowiedzi klinicznej oraz w celu utrzymania docelowej minimalnej aktywności czynnika VIII	Dawki co 4 do 12 godzin, częstość można dostosować na podstawie odpowiedzi klinicznej oraz zmierzonej aktywności czynnika VIII
Umiarkowane do ciężkiego krwawienie śródmięśniowe, pozaozrownowe, żołądkowo-jelitowe, śródczaszkowe	>80%			

Faza gojenia

Po zmniejszeniu krwawienia, zazwyczaj w ciągu 24 godzin, kontynuować podawanie produktu leczniczego OBIZUR w dawce, która utrzymuje minimalną aktywność czynnika VIII na poziomie 30-40% do momentu kontrolowania krwawienia. Maksymalna aktywność czynnika VIII we krwi nie może przekraczać 200%.

Długość leczenia zależy od osądu klinicznego.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego OBIZUR u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z nabytą hemofilią. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Całkowita objętość rekonstruowanego produktu leczniczego OBIZUR powinna być podawana z szybkością od 1 do 2 ml na minutę.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, białka chomika lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Wrodzona hemofilia A powikłana obecnością inhibitorów (ang. Congenital Haemophilia A with Inhibitors, CHAWI) (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dawkowanie

Początkowe dawkowanie poniżej zalecanych 200 j./kg mc. było powiązane z brakiem skuteczności (patrz punkt 4.2).

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu leczniczego OBIZUR mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt leczniczy zawiera śladowe ilości białek chomika.

Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć standardowe postępowanie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym OBIZUR zaleca się wykonanie testu na obecność przeciwciał anti-rpFVIII. Według uznania lekarza, leczenie może zostać rozpoczęte przed otrzymaniem wyniku tego testu. Decyzje dotyczące leczenia mogą być dodatkowo wspierane poprzez monitorowanie poziomów czynnika VIII. Przeciwciała hamujące przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII (zmierzone przy użyciu modyfikacji odmiany Nijmegen testu Bethesda) wykrywano przed i po narażeniu na produkt leczniczy OBIZUR. Brak skuteczności mógł być spowodowany obecnością przeciwciał hamujących przeciwko produktowi leczniczemu OBIZUR. Gdy pacjenci pozytywnie zareagowali na produkt leczniczy OBIZUR, na poziomie wyjściowym rejestrowano miana inhibitora wynoszące do 29 jednostek Bethesda. Zaleca się, aby leczenie opierało się na osądzie klinicznym, a nie na detekcji przeciwciał hamujących za pomocą testu Bethesda.

W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym OBIZUR zgłaszano również reakcje anamnestyczne charakteryzujące się zwiększeniem stężenia inhibitorów ludzkiego czynnika VIII i (lub) wieprzowego czynnika VIII. Te reakcje anamnestyczne mogą powodować brak skuteczności. Jeśli istnieje podejrzenie obecności przeciwciał hamujących przeciwko produktowi leczniczemu OBIZUR i występuje brak skuteczności, należy rozważyć inne możliwości leczenia.

Brak informacji klinicznych na temat rozwoju przeciwciał hamujących przeciwko produktowi leczniczemu OBIZUR po podawaniu powtarzanym. Dlatego produkt leczniczy OBIZUR należy

podawać jedynie wówczas, gdy jest to uznawane za klinicznie niezbędne. Rozległa plamica skórna nie musi wymagać leczenia.

Produkt leczniczy OBIZUR jest wytwarzany w komórkach nerki młodego chomika z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA. Po narażeniu na produkt leczniczy OBIZUR nie wykrywano u pacjentów przeciwciał przeciwko białkom komórki nerki młodego chomika.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Wysoka i utrzymująca się aktywność czynnika VIII we krwi może predysponować do epizodów zakrzepowo-zatorowych. Szczególnie narażeni są pacjenci z już istniejącą chorobą sercowo-naczyniową i osoby w podeszłym wieku.

Monitorowanie leczenia

Aktywność czynnika VIII określana za pomocą testu chromogenicznego jest ogólnie niższa niż aktywność czynnika VIII określana na podstawie jednostopniowego testu wykrzepiania. Pomiar aktywności czynnika VIII u każdego pacjenta powinien być zawsze przeprowadzany przy użyciu tej samej metodologii testu. Zalecany jest test jednostopniowy, ponieważ stosowano go do określania mocy produktu leczniczego OBIZUR oraz średniego współczynnika odzysku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy OBIZUR zawiera 4,6 mg sodu na 1 ml rekonstruowanego roztworu w każdej fiolece co odpowiada 0,23% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Na dawkę należy przyjąć wiele fiolek.

Np. w przypadku pacjenta o masie ciała 70 kg, podanie zalecanej dawki 200 j./kg mc. wymagałoby użycia 28 fiolek, co odpowiada 128,8 mg sodu na zabieg. Odpowiada to 6,44% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktu leczniczego OBIZUR z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego OBIZUR na reprodukcję u zwierząt. Nie ma dostępnego doświadczenia dotyczącego stosowania produktu leczniczego OBIZUR w okresie ciąży i karmienia piersią. Dlatego też produkt leczniczy OBIZUR należy podawać kobietom w ciąży i w okresie laktacji wyłącznie w przypadku wyraźnych wskazań.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy OBIZUR nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Możliwe są reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku

w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) i mogą ulegać progresji do ciężkiej anafilaksji (łącznie z wstrząsem anafilaktycznym) (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z nabytą hemofilią mogą pojawić się przeciwciała hamujące przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII. Występowanie przeciwciał hamujących, w tym reakcji anamnestycznych, może spowodować brak skuteczności.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych:

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i terminami preferowanymi MedDRA. W badaniach klinicznych produktu leczniczego OBIZUR w hemofilii nabytej, pod kątem bezpieczeństwa można było ocenić 29 dorosłych pacjentów. U dziewiętnastu pacjentów na początku badania nie stwierdzono wykrywalnego miana przeciwciał przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII ($<0,6$ BU/ml). Spośród 19 pacjentów u dwunastu nie stwierdzono wykrywalnego miana przeciwciał przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII po leczeniu, u pięciu stwierdzono wzrost miana ($\geq 0,6$ BU/ml), u dwóch pacjentów nie analizowano próbek po leczeniu, a u siedmiu pacjentów wystąpiły reakcje anamnestyczne ze wzrostem o ≥ 10 BU miana przeciwciał hamujących przeciwko ludzkiemu czynnikowi VIII i (lub) rekombinowanemu czynnikowi VIII o sekwencji wieprzowej.

Częstość zdarzeń określano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał hamujących przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII (patrz punkt 4.4)	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anamnestyczna	Bardzo często

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisano działań dawek produktu leczniczego OBIZUR wyższych niż dawki zalecane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynniki krzepnięcia krwi, kod ATC: B02BD14

Mechanizm działania

OBIZUR to rekombinowany, pozbawiony domeny B, czynnik VIII o sekwencji wieprzowej (susoktokog alfa). Jest to glikoproteina.

Natychmiast po uwolnieniu do krwioobiegu pacjenta, czynnik VIII wiąże się z czynnikiem von Willebranda (vWF). Kompleks czynnika VIII/czynnika von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnik VIII oraz czynnik von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X, co ostatecznie przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może powstać skrzep.

Nabyta hemofilia to rzadkie zaburzenie krwotoczne, w przypadku którego u pacjentów z prawidłowymi genami czynnika VIII pojawiają się autoprzeciwciała hamujące przeciwko czynnikowi VIII. Te autoprzeciwciała neutralizują krążący czynnik VIII powodując w ten sposób niedobór dostępnego czynnika VIII. Krążące przeciwciała (inhibitory) skierowane przeciwko ludzkiemu czynnikowi VIII mają minimalną reaktywność krzyżową przeciwko produktowi leczniczemu OBIZUR lub jej brak.

Produkt leczniczy OBIZUR tymczasowo zastępuje endogenne czynnik VIII, który jest potrzebny do efektywnej hemostazy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego OBIZUR w przypadku leczenia epizodów ciężkiego krwawienia u pacjentów z nabytą hemofilią z autoimmunologicznymi przeciwciałami hamującymi przeciwko ludzkiemu czynnikowi VIII badano w prospektywnym, nierandomizowanym, otwartym badaniu z udziałem 28 pacjentów (18 rasy białej, 6 rasy czarnej i 4 Azjatów). Badanie obejmowało pacjentów, u których występowały zagrażające życiu i (lub) kończynom krwawienia wymagające hospitalizacji.

Zgodnie z oceną głównego badacza, wszystkie początkowe epizody krwawienia pozytywnie odpowiadały na leczenie w ciągu 24 godzin po dawce początkowej. Odpowiedzią pozytywną była taka, przy której krwawienie było zatrzymywane lub ograniczane, z poprawą kliniczną lub aktywnością czynnika VIII powyżej wstępnie określonej wartości docelowej.

Odpowiedź pozytywna była obserwowana u 95% (19/20) pacjentów ocenianych po 8 godzinach oraz u 100% (18/18) ocenianych po 16 godzinach. Oprócz odpowiedzi na leczenie, ogólne powodzenie leczenia także było określane przez badacza na podstawie możliwości odstawienia lub ograniczenia pacjentowi dawki i (lub) zmniejszenia częstości dawkowania produktu leczniczego OBIZUR. Łącznie 24/28 (86%) wykazywało skuteczną kontrolę (ustąpienie) początkowego epizodu krwawienia. Spośród pacjentów leczonych produktem leczniczym OBIZUR jako terapią pierwszego rzutu, definiowaną jak brak stosowania leków przeciwkrwotocznych bezpośrednio przed pierwszym zastosowaniem produktu leczniczego OBIZUR, 16/17 (94%) zgłaszało końcowy sukces leczenia. Jedenastu pacjentów zgłoszono jako otrzymujących leki przeciwkrwotoczne (np. rFVIIa, koncentrat aktywowanego kompleksu protrombiny, kwas traneksamowy) przed pierwszym zastosowaniem produktu leczniczego OBIZUR. Spośród tych 11 pacjentów, ośmiu miało końcowy sukces leczenia (73%).

Mediana dawki podawanej na wstrzyknięcie w celu skutecznego leczenia pierwotnego krwawienia wynosiła 133 j./kg mc., a mediana dawki całkowitej wynosiła 1523 j./kg mc. dla mediany 6 dni. Mediana liczby codziennych wlewów na pacjenta wynosiła 1,76 (zakres: od 0,2 do 5,6). W początkowym okresie 24 godzin, w badaniu klinicznym stosowano medianę dawki całkowitej 493 j./kg mc. oraz medianę 3 wlewów. Gdy wymagane było leczenie dłuższe niż 24 godziny, w celu kontrolowania epizodu krwawienia stosowano medianę dawki całkowitej 1050 j./kg mc. z medianą 10,5 wlewu (mediana dawki 100 j./kg mc.).

W badaniu klinicznym produktu OBIZUR w leczeniu hemofilii nabytej 29 dorosłych pacjentów oceniano pod kątem bezpieczeństwa. U dziewiętnastu pacjentów na początku badania nie stwierdzono wykrywalnego miana przeciwciał przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII ($<0,6$ BU/ml). Spośród 19 pacjentów u dwunastu nie stwierdzono wykrywalnego miana przeciwciał przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII po leczeniu, u pięciu stwierdzono wzrost miana ($\geq 0,6$ BU/ml), u dwóch pacjentów nie analizowano próbek po leczeniu, a u siedmiu pacjentów wystąpiły reakcje anamnesticzne ze wzrostem o ≥ 10 BU miana przeciwciał hamujących przeciwko ludzkiemu czynnikowi VIII i (lub) rekombinowanemu czynnikowi VIII o sekwencji wieprzowej.

W badaniu klinicznym produktu OBIZUR u pacjentów z wrodzoną hemofilią A powikłaną obecnością inhibitorów czynnika VIII (CHAWI) poddawanych zabiegom chirurgicznym, reakcje anamnesticzne wystąpiły łącznie u 5 pacjentów spośród 8 dorosłych pacjentów podlegających analizie dotyczącej bezpieczeństwa.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego OBIZUR we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nabytej hemofilii (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W tabeli 1 przedstawiono dane farmakokinetyczne uzyskane od 5 pacjentów z nabytą hemofilią bez krwawienia.

Tabela 1: Indywidualne dane farmakokinetyczne dotyczące aktywności czynnika VIII po podaniu końcowej dawki produktu leczniczego OBIZUR 5 pacjentom z nabytą hemofilią. Pacjenci byli w okresie niewystępowania krwawień. Aktywność czynnika VIII była mierzona za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania.								
Pacjent	Dawka (j.)	Dawka (j./kg mc.)	Wyjściowa aktywność hFVIII (%)	$t_{1/2}$ (godz.)	T_{max} (godz.)	A_{max} (%)	AUC_{0-t} (%t)	$AUC_{0-\infty}$ (%t)
1	5000	76,7	89	17	0,42	213	3124	4988
2	2934	30,0	18	4,6	0,42	100	694	712
3	7540	144,2	3	5,3	0,45	74	473	492
4	9720	206,8	0	1,8	0,50	53	122	135
5	10000	133,3	Bd.	4,2	0,75	178	1583	1686

A_{max} = maksymalny obserwowany % aktywności; AUC_{0-t} = pole pod krzywą stężenie-czas od czasu 0 do ostatniego stężenia możliwego do zmierzenia; $AUC_{0-\infty}$ = pole pod krzywą stężenie-czas od czasu 0 ekstrapolowanego do nieskończoności; $t_{1/2}$ = końcowy okres półtrwania; T_{max} = czas obserwowanego maksymalnego % aktywności, Bd. = Brak danych

Średni współczynnik odzysku mierzony za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania po początkowej dawce 200 j./kg mc. wynosił $1,06 \pm 0,75$ j./ml na j./kg mc. (zakres 0,10–2,61).

Chociaż aktywność czynnika VIII określana za pomocą testu chromogenicznego jest ogólnie niższa niż aktywność czynnika VIII określana za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania, aktywności czynnika VIII po wlewie u pacjentów z nabytą hemofilią w badaniu klinicznym OBI-1-301 były wyższe w przypadku oznaczania za pomocą testu chromogenicznego niż w przypadku jednostopniowego testu wykrzepiania (patrz punkt 4.4).

Przeciwciała hamujące przeciwko produktowi leczniczemu OBIZUR oznaczano przy użyciu modyfikacji odmiany Nijmegen testu Bethesda. Trzech pacjentów uwzględnionych w analizie farmakokinetycznej miało wykrywalne wyjściowo miano inhibitora skierowanego przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII [$\geq 0,6$ jednostki Bethesda (BU)/ml]. Trzech spośród pięciu pacjentów nie miało po leczeniu wykrywalnych mian przeciwciał przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII ($< 0,6$ BU/ml na podstawie ostatniego zgłoszonego wyniku), dwóch miało wykrywalne miano przeciwciał przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII ($\geq 0,6$ BU/ml).

Średni okres półtrwania produktu leczniczego OBIZUR u dziewięciu możliwych do oceny pacjentów w fazie krwawienia wynosił (około) 10 godzin (przedział od 2,6 do 28,6 godziny).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa lub badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednak w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, częstość występowania i ciężkość glomerulopatii obserwowanej u małp otrzymujących dożylnie produkt leczniczy OBIZUR w dawkach 75, 225 oraz 750 j./kg mc./dobę miały tendencję do wzrostu w miarę upływu czasu.

Nie prowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej produktu leczniczego OBIZUR u zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Polisorbat 80

Sodu chlorek

Wapnia chlorek dwuwodny

Sacharoza

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sodu cytrynian

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Rekonstruowany roztwór należy użyć natychmiast, nie później niż 3 godziny po rekonstrukcji.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno opakowanie produktu leczniczego OBIZUR zawiera 1, 5 lub 10 następujących elementów:

- fiolki z proszkiem (szkło typu I) z korkiem (guma butylowa pokryta FluroTec®) oraz kapslem;
- ampułko-strzykawkę (szkło typu I) z korkiem (guma bromobutyłowa pokryta folią FluroTec® po stronie kontaktowej), osłonką końcówki z gumy bromobutyłowej oraz złączem Luer lock;
- przyrząd do przenoszenia roztworu ze zintegrowanym plastikowym kolcem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po rekonstytucji roztwór jest przezroczysty, bezbarwny, wolny od cząstek stałych i charakteryzuje się wartością pH w zakresie od 6,8 do 7,2. Osmolalność buforu formułacyjnego waha się od 59 do 65 10% mOsm/kg H₂O.

Przed podaniem należy sprawdzić, czy rekonstruowany produkt leczniczy nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił zabarwienia. Nie wolno podawać roztworów zawierających cząstki stałe lub przebarwienia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie

Przed rozpoczęciem rekonstruowania produktu potrzebne będą:

- wyliczona liczba fiolek z proszkiem;
- taka sama liczba ampułko-strzykawkę rozpuszczalnika o pojemności 1 ml oraz jałowych łączników fiolek;
- waciki nasączone alkoholem;
- duża jałowa strzykawka na rekonstruowany produkt w końcowej objętości.

Poniższe procedury stanowią ogólne wytyczne do przygotowywania i rekonstruowania produktu leczniczego OBIZUR. Poniższe instrukcje rekonstruowania należy powtórzyć dla każdej rekonstruowanej fiołki z proszkiem.

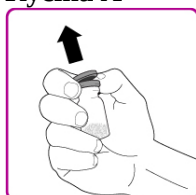
Rekonstytucja

Podczas rekonstytucji należy stosować technikę aseptyczną.

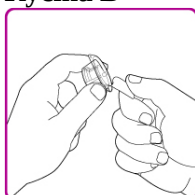
1. Ogrzać fiolkę z proszkiem produktu leczniczego OBIZUR oraz ampułko-strzykawkę rozpuszczalnika do temperatury pokojowej.
2. Zdjąć plastikowy kapsel z fiołki z proszkiem produktu leczniczego OBIZUR (**rycina A**).
3. Wytrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem (niedostarczonym w opakowaniu) i pozwolić mu wyschnąć przed użyciem.
4. Oderwać pokrywę opakowania łącznika fiołki (**rycina B**). Nie dotykać złącza Luer lock (końcówki) pośrodku łącznika fiołki. Nie wyjmować łącznika fiołki z opakowania.
5. Umieścić opakowanie łącznika fiołki na czystej powierzchni ze złączem Luer lock skierowanym do góry.
6. Odlamać końcówkę zabezpieczającą przed otwarciem ampułko-strzykawkę rozpuszczalnika (**rycina C**).
7. Trzymając mocno opakowanie łącznika fiołki połączyć ampułko-strzykawkę rozpuszczalnika z łącznikiem fiołki wpychając końcówkę strzykawki do złącza Luer lock pośrodku łącznika fiołki i obracać ją zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara, aż strzykawka będzie zamocowana. Nie dokręcać zbyt mocno (**rycina D**).
8. Zdjąć plastikowe opakowanie (**rycina E**).

9. Umieścić fiolkę z proszkiem produktu leczniczego OBIZUR na czystej, płaskiej i twardej powierzchni. Umieścić łącznik fiolki nad fiolką z proszkiem OBIZUR i mocno wcisnąć kolec filtra łącznika fiolki przez środek gumowego pierścienia fiolki z proszkiem OBIZUR, aż przezroczyste plastikowe wieczko zatrzaśnie się na fiolce (**rycina F**).
10. Wcisnąć tłoczek w dół, aby powoli wstrzyknąć cały rozcieńczalnik ze strzykawki do fiolki z proszkiem OBIZUR.
11. Delikatnie obracać (ruchem okrężnym) fiolkę z proszkiem OBIZUR bez zdejmowania strzykawki, aż cały proszek zostanie w pełni rozpuszczony/rekonstruowany (**rycina G**). Przed podaniem należy wzrokowo ocenić, czy rekonstruowany roztwór nie zawiera cząstek stałych. Nie stosować w przypadku zauważenia cząstek stałych lub zmiany barwy.
12. Przytrzymać jedną ręką fiolkę i łącznik fiolki, a drugą ręką mocno chwycić cylinder ampułko-strzykawki rozpuszczalnika i odkręcić strzykawkę od łącznika fiolki obracając w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara (**rycina H**).
13. Produkt leczniczy OBIZUR należy zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin po rekonstrukcji, jeżeli był przechowywany w temperaturze pokojowej.

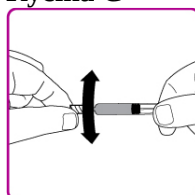
Rycina A



Rycina B



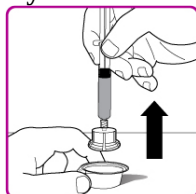
Rycina C



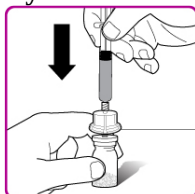
Rycina D



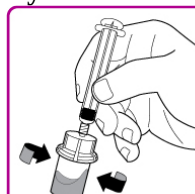
Rycina E



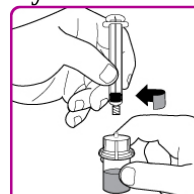
Rycina F



Rycina G



Rycina H



Podawanie

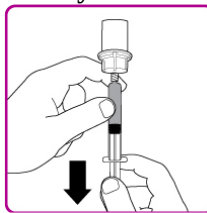
Wyłącznie do wstrzykiwań dożylnych.

- Przed podaniem należy sprawdzić, czy roztwór rekonstruowanego produktu leczniczego OBIZUR nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny. Nie podawać w przypadku zauważenia cząstek stałych lub zmiany barwy.
- Nie podawać produktu leczniczego OBIZUR w tym samym drenie ani pojemniku z innym produktami leczniczymi do wstrzykiwań.

Stosując technikę aseptyczną, podawać zgodnie z następującą procedurą:

1. Po rekonstrukcji wszystkich fiolek podłączyć dużą strzykawkę z łącznikiem fiolki delikatnie wpychając końcówkę strzykawki do złącza Luer lock pośrodku łącznika fiolki i obracać ją zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara, aż strzykawka będzie zamocowana.
2. Odwrócić fiolkę, wepchnąć powietrze ze strzykawki do fiolki i pobrać rekonstruowany produkt leczniczy OBIZUR do strzykawki (**rycina I**).
3. Odkręcić w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara dużą strzykawkę od łącznika fiolki i powtarzać ten proces dla wszystkich rekonstruowanych fiolek produktu leczniczego OBIZUR, aż do osiągnięcia całkowitej objętości do podania.
4. Podawać rekonstruowany produkt leczniczy OBIZUR dożylnie z szybkością od 1 do 2 ml na minutę.

Rycina I



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Wiedeń
AUSTRIA
medinfoEMA@takeda.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11. listopada 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16. listopada 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA
W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford
MA 01757
USA

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wiedeń
Austria

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego OBIZUR w każdym kraju członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format programu edukacyjnego, w tym nośniki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszystkie inne aspekty programu, z krajowymi odnośnymi władzami.

Program edukacyjny ma na celu ograniczenie ryzyka błędów dozowania dawki.

Podmiot odpowiedzialny upewni się, że w każdym kraju członkowskim, gdzie produkt leczniczy jest wprowadzony na rynek, cały fachowy personel medyczny, który będzie przepisywał i wydawał produkt leczniczy OBIZUR, będzie miał dostęp lub otrzyma następujący pakiet edukacyjny:

- materiały edukacyjne dla lekarza.

Materiały edukacyjne dla lekarza powinny zawierać:

- charakterystykę produktu leczniczego;
- materiały szkoleniowe dla fachowego personelu medycznego.

Materiały szkoleniowe dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać następujące kluczowe elementy:

- broszura dla fachowego personelu medycznego zawierająca szczegółowe obliczenia liczby fiolek dla pacjenta ważącego na przykład 70 kg;
- wideo on-line, które dodatkowo wyjaśnia wymagane obliczenia i podawanie produktu leczniczego.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Aby zapewnić odpowiednie monitorowanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego OBIZUR w leczeniu epizodów krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII, podmiot odpowiedzialny będzie dostarczać coroczne aktualizacje obejmujące wszelkie nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego OBIZUR.	Raz w roku w ramach corocznej ponownej oceny

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OBIZUR 500 j. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
susoktokog alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml roztworu zawiera około 500 j. antyhemofilowego czynnika VIII (rekombinowanego),
o sekwencji wieprzowej, susoktokogu alfa po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze:

Polisorbat 80

Sodu chlorek

Wapnia chlorek dwuwodny

Sacharoza

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sodu cytrynian

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

Jedna fiolka, pięć, dziesięć fiolek

Jedna ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem, pięć, dziesięć ampułko-strzykawk z
rozpuszczalnikiem

Jeden łącznik fiolek, pięć, dziesięć łączników fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Zużyć niezwłocznie lub przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH

1221 Wiedeń

AUSTRIA

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

OBIZUR 500 j. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
susoktokog alfa
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do użytku jednorazowego.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 j.

6. INNE

Logo firmy Baxalta

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik produktu leczniczego OBIZUR
Woda do wstrzykiwań.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta. Lek OBIZUR jest przeznaczony do użycia wyłącznie w szpitalu i może być podawany wyłącznie przez członka personelu medycznego.

**OBIZUR 500 j. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
susoktokog alfa**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek OBIZUR i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku OBIZUR
3. Jak podawać lek OBIZUR
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek OBIZUR
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek OBIZUR i w jakim celu się go stosuje

OBIZUR zawiera substancję czynną susoktokog alfa, antyhemofilowy czynnik VIII, o sekwencji wieprzowej. Czynnik VIII jest niezbędny we krwi do tworzenia skrzepów i zatrzymywania krwawień. U pacjentów z nabytą hemofilią czynnik VIII nie działa prawidłowo, ponieważ u pacjenta wystąpiły przeciwciała przeciwko jego własnemu czynnikowi VIII, co powoduje neutralizowanie tego czynnika krzepnięcia krwi.

Lek OBIZUR stosuje się w leczeniu epizodów krwawień u dorosłych z nabytą hemofilią (zaburzeniem krwawienia spowodowanym brakiem czynnika VIII z powodu występowania przeciwciał). Przeciwciała te mają mniej neutralizujące działanie na lek OBIZUR niż na ludzki czynnik VIII.

Lek OBIZUR przywraca brakującą aktywność czynnika VIII i pomaga krwi tworzyć skrzepy w miejscu krwawienia.

2. Informacje ważne przed podaniem leku OBIZUR

Lek jest przeznaczony wyłącznie do podawania szpitalnego. Wymaga on klinicznego nadzoru stanu krwawienia pacjenta.

Nie podawać leku OBIZUR:

- jeśli pacjent ma uczulenie na susoktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na białka chomika (w leku OBIZUR mogą występować śladowe ilości wynikające z procesu wytwarzania);
- jeśli pacjent ma wrodzoną hemofilię A powikłaną obecnością inhibitorów (ang. Congenital Haemophilia A with Inhibitors, CHAWI).

W razie wątpliwości należy przed podaniem tego leku zwrócić się do lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem podawania leku OBIZUR należy omówić to z lekarzem.

Nadwrażliwość

Istnieje rzadka szansa wystąpienia reakcji alergicznej na lek OBIZUR. Należy mieć świadomość wczesnych objawów reakcji alergicznych (objawy i oznaki, patrz punkt 4). Jeżeli wystąpi którykolwiek z tych objawów, wstrzykiwanie należy przerwać. Ciężkie objawy, w tym trudności z oddychaniem oraz stan (przed) omdleniowy, wymagają leczenia ratunkowego w szpitalu.

Inhibitory

Lekarz może sprawdzić, czy u pacjenta wystąpiły przeciwciała hamujące przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII i czy występuje zwiększenie ich ilości.

Lekarz sprawdzi czynnik VIII we krwi w celu potwierdzenia, że pacjentowi podano wystarczającą ilość czynnika VIII. Lekarz sprawdzi także, czy krwawienie jest odpowiednio kontrolowane.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Należy powiedzieć lekarzowi o istniejącej lub przebytej chorobie sercowo-naczyniowej lub znanych ryzykach zakrzepicy (choroby spowodowanej zakrzepami krwi w prawidłowych naczyniach krwionośnych), ponieważ w przypadku wysokich i utrzymujących się poziomów czynnika VIII we krwi nie można wykluczyć powstania chorób zakrzepowo-zatorowych.

Dzieci i młodzież

Nie są dostępne informacje na temat stosowania leku OBIZUR u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek OBIZUR a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Nie są znane jakiegokolwiek interakcje leku OBIZUR z innymi lekami.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek OBIZUR nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek OBIZUR zawiera sól

Lek po przygotowaniu zawiera 4,6 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdym mililitrze. Odpowiada to 0,23% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. Na dawkę należy przyjąć wiele fiolek.

Należy porozmawiać z lekarzem, gdy pacjent jest na diecie o kontrolowanej zawartości sodu.

3. Jak podawać lek OBIZUR

Leczenie z zastosowaniem leku OBIZUR będzie prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie opieki nad pacjentami z hemofilią (zaburzenia krwawienia).

Lekarz obliczy dawkę leku OBIZUR (w jednostkach) zależnie od stanu i masy ciała pacjenta. Częstotliwość i czas trwania podawania będą zależne od tego, jak dobrze lek OBIZUR działa na pacjenta. Zazwyczaj terapia zastępcza lekiem OBIZUR jest leczeniem tymczasowym do momentu ustąpienia krwawienia lub usunięcia przeciwciał przeciwko własnemu czynnikowi VIII.

Lekarz będzie kontrolował u pacjenta poziom przeciwciał przeciwko lekowi OBIZUR.

Zalecana pierwsza dawka wynosi 200 j. na kilogram masy ciała podawana jako wstrzyknięcie dożylnie.

Lekarz będzie regularnie mierzył aktywność czynnika VIII u pacjenta w celu podejmowania decyzji o podawaniu i częstotliwości kolejnych dawek leku OBIZUR.

Krwawienie zazwyczaj ustąpi w ciągu pierwszych 24 godzin, lekarz dostosuje dawkę i czas trwania leczenia lekiem OBIZUR do momentu zatrzymania krwawienia.

Całkowita objętość rekonstruowanego produktu leczniczego OBIZUR powinna być podawana z szybkością od 1 do 2 ml na minutę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli wystąpią ciężkie i nagłe reakcje alergiczne, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie.

W przypadku wystąpienia dowolnego spośród następujących wczesnych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- obrzęk warg i języka;
- uczucie pieczenia i kłucia w miejscu wstrzyknięcia;
- dreszcze, zaczerwienienie;
- pokrzywka, uogólniony świąd;
- ból głowy, niskie ciśnienie tętnicze krwi;
- senność, nudności, niepokój;
- szybkie bicie serca, uczucie ucisku w klatce piersiowej;
- mrowienie, wymioty;
- świszczący oddech.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób)

- Powstanie przeciwciał i zwiększenie ilości wcześniej istniejących przeciwciał przeciwko lekowi, co może skutkować brakiem skuteczności i utrzymującym się krwawieniem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek OBIZUR

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu kartonowym, fiolce oraz ampułko-strzykawce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Rekonstruowany roztwór należy użyć natychmiast, nie później niż 3 godziny po całkowitym rozpuszczeniu proszku.

Po rekonstytucji, roztwór jest przezroczysty i bezbarwny.
Nie podawać w przypadku stwierdzenia cząstek stałych lub zmiany barwy.

Ten lek jest podawany w warunkach szpitalnych, dlatego personel szpitalny ponosi odpowiedzialność za jego prawidłowe przechowywanie przed użyciem oraz podczas stosowania, a także za jego prawidłowe usuwanie.

Nazwa i numer serii

Zdecydowanie zalecane jest, aby każdorazowo, gdy lek OBIZUR jest stosowany, członek personelu medycznego zapisał nazwę i numer serii leku w celu udokumentowania związku między stosowanym leczeniem a serią leku.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek OBIZUR

- Substancją czynną jest susoktokog alfa (antyhemofilowy czynnik VIII, o sekwencji wieprzowej wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera 500 j. susoktokogu alfa.
- Pozostałe składniki proszku to: polisorbat 80, sodu chlorek (patrz także punkt 2), wapnia chlorek dwuwodny, sacharoza, trometamol, trometamolu chlorowodorek, sodu cytrynian.
- Rozpuszczalnik to 1 ml jałowej wody do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek OBIZUR i co zawiera opakowanie

Jedno opakowanie zawiera 1, 5 lub 10 następujących elementów:

- szklana fiolka, z korkiem z gumowy butylowej pokrytej FluroTec® oraz kapslem, zawierająca OBIZUR 500 j. w postaci białego, sypkiego proszku;
- szklana ampulko-strzykawka, z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytej folią FluroTec® po stronie kontaktowej, osłonką końcówki z gumy bromobutyłowej oraz złączem Luer lock, zawierająca 1 ml jałowej wody do wstrzykiwań;
- przyrząd do przenoszenia roztworu ze zintegrowanym plastikowym kolcem.

Podmiot odpowiedzialny

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Wiedeń
Austria

Wytwórca

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wiedeń
Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

INSTRUKCJE PRZYGOTOWYWANIA I PODAWANIA**Przygotowanie**

Przed rozpoczęciem rekonstruowania potrzebne będą:

- wyliczona liczba fiolek z proszkiem;
- taka sama liczba ampułko-strzykawk rozpuszczalnika o pojemności 1 ml oraz jałowych łączników fiolek;
- waciki nasączone alkoholem;
- duża jałowa strzykawka na końcową objętość rekonstruowanego produktu.

Poniższe procedury stanowią ogólne wytyczne przygotowywania i rekonstruowania produktu leczniczego OBIZUR. Poniższe instrukcje rekonstruowania należy powtórzyć dla każdej rekonstruowanej fiołki z proszkiem.

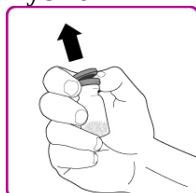
Rekonstrukcja

Podczas rekonstrukcji należy stosować technikę aseptyczną.

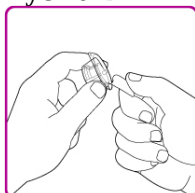
1. Ogrzać fiołkę z proszkiem produktu leczniczego OBIZUR oraz ampułko-strzykawkę rozpuszczalnika do temperatury pokojowej.
2. Zdjąć plastikowy kapsel z fiołki z proszkiem produktu leczniczego OBIZUR (**rycina A**).
3. Wytrzeć gumowy korek wacikiem nasączonym alkoholem (niedostarczonym w opakowaniu) i pozwolić mu wyschnąć przed użyciem.

4. Oderwać pokrywę opakowania łącznika fiolki (**rycina B**). Nie dotykać złącza Luer lock (końcówki) pośrodku łącznika fiolki. Nie wyjmować łącznika fiolki z opakowania.
5. Umieścić opakowanie łącznika fiolki na czystej powierzchni ze złączem Luer lock skierowanym do góry.
6. Odłamać końcówkę zabezpieczającą przed otwarciem ampułko-strzykawki rozpuszczalnika (**rycina C**).
7. Trzymając mocno opakowanie łącznika fiolki połączyć ampułko-strzykawkę rozpuszczalnika z łącznikiem fiolki wpychając końcówkę strzykawki do złącza Luer lock pośrodku łącznika fiolki i obracać ją zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara, aż strzykawka będzie zamocowana. Nie dokręcać zbyt mocno (**rycina D**).
8. Zdjąć plastikowe opakowanie (**rycina E**).
9. Umieścić fiolkę z proszkiem produktu leczniczego OBIZUR na czystej, płaskiej i twardej powierzchni. Umieścić łącznik fiolki nad fiolką z proszkiem OBIZUR i mocno wcisnąć kolec filtra łącznika fiolki przez środek gumowego pierścienia fiolki z proszkiem OBIZUR, aż przezroczyste plastikowe wieczko zatrzaśnie się na fiolce (**rycina F**).
10. Wcisnąć tłoczek w dół, aby powoli wstrzyknąć cały rozcieńczalnik ze strzykawki do fiolki z proszkiem OBIZUR.
11. Delikatnie obracać (ruchem okrężnym) fiolkę z proszkiem OBIZUR bez zdejmowania strzykawki, aż cały proszek zostanie w pełni rozpuszczony/rekonstruowany (**rycina G**). Przed podaniem należy wzrokowo ocenić, czy rekonstruowany roztwór nie zawiera cząstek stałych. Nie stosować w przypadku zauważenia cząstek stałych lub zmiany barwy.
12. Przytrzymać jedną ręką fiolkę i łącznik fiolki, a drugą ręką mocno chwycić cylinder ampułko-strzykawki rozpuszczalnika i odkręcić strzykawkę od łącznika fiolki obracając w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara (**rycina H**).
13. Produkt leczniczy OBIZUR należy zużyć natychmiast lub w ciągu 3 godzin od rekonstrukcji, jeżeli był przechowywany w temperaturze pokojowej.

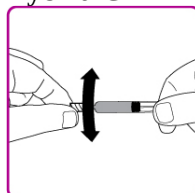
Rycina A



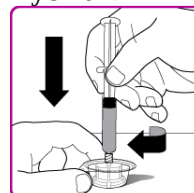
Rycina B



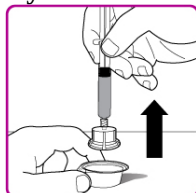
Rycina C



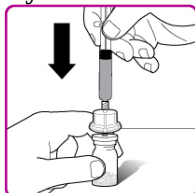
Rycina D



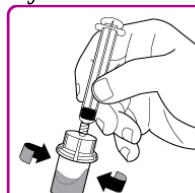
Rycina E



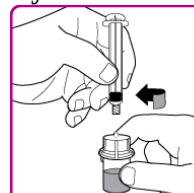
Rycina F



Rycina G



Rycina H



Podawanie

Wyłącznie do wstrzykiwań dożylnych.

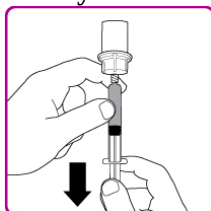
- Przed podaniem należy sprawdzić, czy roztwór rekonstruowanego produktu leczniczego OBIZUR nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny. Nie podawać w przypadku zauważenia cząstek stałych lub zmiany barwy.
- Nie podawać produktu leczniczego OBIZUR w tym samym drenie ani pojemniku z innym produktami leczniczymi do wstrzykiwań.

Stosując technikę aseptyczną, podawać zgodnie z następującą procedurą:

1. Po rekonstrukcji wszystkich fiolek podłączyć dużą strzykawkę z łącznikiem fiolki delikatnie wpychając końcówkę strzykawki do złącza Luer lock pośrodku łącznika fiolki i obracać ją zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara, aż strzykawka będzie zamocowana.

2. Odwrócić fiolkę, wepchnąć powietrze ze strzykawki do fiolki i pobrać rekonstruowany produkt leczniczy OBIZUR do strzykawki (**Rycina I**).
3. Odkręcić w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara dużą strzykawkę od łącznika fiolki i powtarzać ten proces dla wszystkich rekonstruowanych fiolek produktu leczniczego OBIZUR, aż do osiągnięcia całkowitej objętości do podania.
4. Podawać rekonstruowany produkt leczniczy OBIZUR dożylnie z szybkością od 1 do 2 ml na minutę.

Rycina I



Wymagana dawka początkowa produktu leczniczego OBIZUR u pacjenta jest obliczana przy użyciu następującego wzoru:

$$\text{Dawka początkowa (j./kg)} \div \text{Moc produktu leczniczego (j./fiolkę)} \times \text{Masa ciała (kg)} = \text{Liczba fiolek}$$

np. w przypadku pacjenta ważącego 70 kg liczba fiolek dla dawki początkowej zostanie obliczona w następujący sposób:

$$200 \text{ j./kg} \div 500 \text{ j./fiolkę} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ fiolek}$$

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa wynosi 200 j. na kilogram masy ciała podawana jako wstrzyknięcie.

Rodzaj krwawienia	Docelowa minimalna aktywność czynnika VIII (jednostki na dl lub % normy)	Dawka początkowa (jednostki na kg)	Dawka kolejna	Częstość i czas trwania kolejnej dawki
Łagodne do umiarkowanego krwawienie mięśnia powierzchniowego / brak pogorszenia neuronaczyniowego oraz krwawienia stawu	>50%	200	Dostosowywanie kolejnych dawek na podstawie odpowiedzi klinicznej oraz w celu utrzymania docelowej minimalnej aktywności czynnika VIII	Dawki co 4 do 12 godzin, częstość można dostosować na podstawie odpowiedzi klinicznej oraz zmierzonej aktywności czynnika VIII
Umiarkowane do ciężkiego krwawienie śródmięśniowe, pozaozrownowe, żołądkowo-jelitowe, śródczaszkowe	>80%			