

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

OBIZUR 500 U prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje nominálne 500 jednotiek antihemofilického faktora VIII (rDNA), bez B-domény, prasacia sekvencia, susoktokog alfa.

OBIZUR obsahuje po rekonštitúcii približne 500 U/ml susoktokogu alfa.

Účinnosť (U) sa stanovuje pomocou jednostupňového testu zrážania (one-stage coagulation assay, OSCA). Špecifická aktivita OBIZURU je približne 10 000 U/mg proteínu.

Susoktokog alfa (antihemofilický faktor VIII (rDNA), prasacia sekvencia) je purifikovaný proteín, ktorý má 1 448 aminokyselín s približnou molekulovou hmotnosťou 175 kDa.

Vyrába sa technológiou rekombinantnej DNA v obličkových bunkách mláďat škrečka (baby hamster kidney, BHK). BHK bunky sú kultivované v médiu s obsahom fetálneho hovädzieho séra. Výrobný proces nepoužíva ľudské sérum ani produkty z ľudských proteínov a neobsahuje žiadne ďalšie materiály živočíšneho pôvodu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 4,6 mg (198 mmol) sodíka na 1 ml rekonštituovaného roztoku. Každá injekčná liekovka obsahuje 0,05 mg polysorbátu 80 na 1 ml rekonštituovaného roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok je biely.

Rozpúšťadlo je číre a bezfarebné.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba krvácajúcich epizód u pacientov so získanou hemofiliou spôsobenou protilátkami proti faktoru VIII.

OBIZUR je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba OBIZUROM musí byť pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou hemofilie (pozri časť 4.4).

Monitorovanie liečby

Liek je určený len na podanie v zdravotníckych zariadeniach. Vyžaduje si klinický dohľad nad stavom krvácania pacienta.

V priebehu liečby sa odporúča vhodné stanovenie hladín faktora VIII, aby sa určila dávka, ktorá sa má podať a frekvencia opakovaných infúzií (pozri časť 4.4). U jednotlivých pacientov môže byť odpoveď na liečbu faktorom VIII rozdielna, čo preukazujú rôzne biologické polčasy a doby zotavenia. Dávka založená na telesnej hmotnosti môže vyžadovať úpravu u pacientov s podváhou alebo nadváhou.

Predovšetkým v prípade veľkých chirurgických výkonov je nevyhnutné dôkladné sledovanie substitučnej terapie prostredníctvom koagulačnej analýzy (aktivita faktora VIII v plazme).

Pri použití jednostupňového testu zrážanlivosti založenej na tromboplastínovom čase (aPTT) *in vitro* na stanovenie aktivity faktora VIII z krvných vzoriek pacientov môžu byť výsledky aktivity plazmatického faktora VIII významne ovplyvnené typom činidla aPTT a referenčným štandardom použitým v teste. Môžu tiež byť významné odlišnosti medzi výsledkami testu získanými pomocou jednostupňového testu zrážanlivosti založenej na aPTT a chromogénym testom podľa Európskeho liekopisu. Toto má význam najmä pri zmene laboratória a/alebo činidiel používaných pri teste.

Dávkovanie

Dávka, frekvencia a dĺžka liečby OBIZUROM závisia od miesta, rozsahu a závažnosti krvácavej epizódy, cieľovej aktivity faktora VIII a od klinického stavu pacienta.

Počet podávaných jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v jednotkách (U), ktoré sú odvodené od internej normy kalibrovannej podľa aktuálnej normy Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) pre lieky s faktorom VIII. Jedna jednotka (U) aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Odporúčaná počiatočná dávka je 200 U na kilogram telesnej hmotnosti podávaná intravenóznou injekciou (pozri časť 6.6).

Požadovaná počiatočná dávka OBIZURU u pacienta sa vypočíta podľa tohto vzorca:

$$\text{Počiatočná dávka (U/kg)} \div \text{Sila lieku (U/injekčná liekovka)} \times \text{telesná hmotnosť (kg)} = \text{Počet injekčných liekoviek}$$

Napr. pre pacienta s hmotnosťou 70 kg sa počet injekčných liekoviek na počiatočnú dávku vypočíta nasledovne:

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/injekčná liekovka} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ injekčných liekoviek}$$

Monitorujte aktivitu faktora VIII a klinický stav 30 minút po prvej injekcii a 3 hodiny po podaní OBIZURU.

Monitorujte aktivitu faktora VIII bezprostredne pred a 30 minút po nasledujúcich dávkach a použite nižšie uvedenú tabuľku pre odporúčané cieľové minimálne hladiny faktora VIII.

Na stanovenie hladiny faktora VIII sa odporúča použitie jednostupňového testu zrážania, pretože bol použitý na stanovenie účinnosti OBIZURU a priemernej rýchlosti obnovy (pozri časti 4.4 a 5.2).

Dávka a frekvencia podávania majú byť založené na výsledkoch aktivity faktora VIII (udržiavaných v rámci odporúčaných obmedzení) a na dosiahnutej klinickej odpovedi.

Ak je testovanie protilátok anti-rpFVIII na začiatku liečby negatívne, ako počiatočná dávka sa môže použiť dávka nižšia ako odporúčaných 200 U/kg. Klinická odpoveď sa má pozorne sledovať, pretože dávkovanie pod 200 U/kg sa spájalo s nedostatočnou účinnosťou (pozri časť 4.4).

Údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientov so získanou hemofiliou sú obmedzené (pozri časť 5.1).

Úvodná fáza

Typ krvácania	Cieľová minimálna aktivita faktora VIII (jednotky na dl alebo % normálnej hodnoty)	Počiatočná dávka (jednotky na kg)	Nasledujúca dávka	Frekvencia a trvanie nasledujúceho dávkovania
Mierne až stredne závažné krvácanie z povrchových svalov/bez neurovaskulárneho poškodenia a krvácanie do kĺbov	> 50 %	200	Titrujte nasledujúce dávky podľa klinickej odpovede a na udržanie cieľovej minimálnej aktivity faktora VIII	Dávku podávajte každých 4 až 12 hodín, frekvenciu možno upraviť podľa klinickej odpovede a nameranej aktivity faktora VIII
Väčšie stredne závažné až závažné intramuskulárne, retroperitoneálne, gastrointestinálne, intrakraniálne krvácanie	> 80 %			

Fáza hojenia

Keď krvácanie zareaguje na liečbu, zvyčajne v priebehu prvých 24 hodín, pokračujte v podávaní OBIZURU v dávke, ktorá udržiava minimálnu aktivitu faktora VIII na úrovni 30 – 40 %, až kým nebude krvácanie pod kontrolou. Maximálna aktivita faktora VIII v krvi nesmie presiahnuť 200 %.

Dĺžka liečby závisí od klinického posúdenia.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť OBIZURU u detí a dospelých mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Celkový objem rekonstituovaného OBIZURU sa má podávať rýchlosťou 1 až 2 ml za minútu.

Pokyny na rekonstitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, škrečí proteín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Vrodená hemofília A s inhibítormi (CHAWI) (pozri časť 5.1.)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Dávkovanie

Počiatočné dávkovanie nižšie ako odporúčaných 200 U/kg bolo spojené s nedostatočnou účinnosťou (pozri časť 4.2).

Precitlivenosť

Pri liečbe OBIZUROM môže dôjsť k reakciám z precitlivenosti alergického typu. Liek obsahuje stopové množstvá škrečích proteínov.

Pacienti majú byť upozornení, že ak sa objavia príznaky precitlivenosti, musia používanie lieku okamžite prerušiť a obrátiť sa svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o prvotných prejavoch reakcií z precitlivenosti vrátane žihľavky, generalizovanej žihľavky, pocitu tiesne na hrudníku, sipotu, hypotenzie a anafylaxie.

V prípade šoku sa má podať štandardná lekárska liečba šoku.

Inhibítory

Pred začiatkom liečby OBIZUROM sa odporúča vykonať testovanie na prítomnosť protilátok anti-rpFVIII. Liečba môže byť podľa posúdenia lekára zahájená pred výsledkom tohto testu. Liečebné stratégie majú byť ďalej podporené monitorovaním hladín faktora VIII. Pred expozíciou a po expozícii OBIZURU boli detekované inhibičné protilátky proti prasaciemu faktoru VIII (merané pomocou modifikovaného Nijmegenovho variantu Bethesda testu). Nedostatočná účinnosť môže byť spôsobená inhibičnými protilátkami proti OBIZURU. Na začiatku liečby boli zaznamenané titre inhibítorov až do 29 jednotiek Bethesda, ale napriek tomu pacienti priaznivo reagovali na podávanie OBIZURU. Odporúča sa, aby liečba bola založená na klinickom posúdení a nie na detekcii inhibičných protilátok podľa Bethesda testu.

U pacientov liečených OBIZUROM boli tiež zaznamenané anamnestické reakcie s nárastom inhibítorov ľudského faktora VIII a/alebo prasacieho faktora VIII. Nárast anamnestických reakcií môže viesť k nedostatočnej účinnosti. Ak existuje podozrenie na výskyt takýchto inhibičných protilátok proti OBIZURU a účinnosť je nedostatočná, zvážte iné možnosti liečby.

Nie sú k dispozícii dostatočné klinické informácie o tvorbe inhibičných protilátok proti OBIZURU po opakovanom podávaní. Preto sa má OBIZUR podávať len vtedy, ak sa to považuje za klinicky nevyhnutné. Rozsiahla kožná purpura si nevyhnutne nevyžaduje liečbu.

OBIZUR sa vyrába technológiou rekombinantnej DNA v obličkových bunkách mláďat škrečkov. Protilátky proti proteínu obličkových buniek mláďat škrečkov neboli u pacientov detekované po expozícii OBIZURU.

Kardiovaskulárne udalosti

U pacientov s existujúcimi faktormi kardiovaskulárneho rizika môže substitučná liečba faktorom VIII zvýšiť toto riziko.

Tromboembolické udalosti

Vysoká a udržiavaná aktivita faktora VIII v krvi môže znamenať predispozíciu na vznik tromboembolických príhod. Osobitnému riziku sú vystavené osoby s už existujúcim kardiovaskulárnym ochorením a starší ľudia.

Monitorovanie liečby

Aktivita faktora VIII stanovená na základe chromogénnej analýzy je zvyčajne nižšia ako aktivita faktora VIII stanovená jednofázovou koagulačnou metódou. Meranie aktivity faktora VIII sa má u každého pacienta vždy vykonávať s použitím rovnakej metodiky stanovenia. Odporúča sa použitie jednofázovej koagulačnej metódy, pretože bola použitá na stanovenie účinnosti a priemernej miery r“recovery“ lieku OBIZUR (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pomocné látky

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 4,6 mg sodíka na 1 ml rekonštituovaného roztoku na každú injekčnú liekovku, čo zodpovedá 0,23 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Na jednu dávku sa musí užiť viac injekčných liekoviek.

Napríklad u 70 kg pacienta by použitie odporúčanej dávky 200 U/kg vyžadovalo 28 injekčných liekoviek, čo by viedlo k príjmu sodíka 128,8 mg na liečbu. To zodpovedá 6,44 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Obsah polysorbátu

Tento liek obsahuje 0,05 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,05 mg na 1 ml rekonštituovaného roztoku. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli hlásené žiadne interakcie OBIZURU s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nevykonal sa reprodukčné štúdie na zvieratách s OBIZUROM. Skúsenosti týkajúce sa použitia OBIZURU počas gravidity a laktácie nie sú k dispozícii. Preto sa má OBIZUR používať počas gravidity a laktácie, len ak je to jasne indikované.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

OBIZUR nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Môže sa vyskytnúť precitlivosť alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a pichanie v mieste vpichu, zimnicu, návaly horúčavy, generalizovanú žihľavku, bolesť hlavy, žihľavku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, pocit tiesne na hrudníku, mravčenie, vracanie, sipot) a môžu viesť až k závažnej anafylaxii (vrátane šoku) (pozri časť 4.4).

Pacienti so získanou hemofiliou môžu vytvárať inhibičné protilátky proti prasaciemu faktoru VIII. Inhibičné protilátky vrátane anamnestických reakcií môžu viesť k nedostatočnej účinnosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka uvedená nižšie je zostavená podľa klasifikácie orgánových systémov MedDRA (trieda orgánových systémov a uprednostňovaný názov). V klinickej štúdii OBIZURU pri získanej hemofilii sa u 29 pacientov hodnotila bezpečnosť. Devätnásť účastníkov nemalo na začiatku detegovateľný titer inhibičných protilátok proti prasaciemu faktoru VIII ($< 0,6$ BU/ml). Z 19 účastníkov dvanásť nemalo po liečbe žiaden detegovateľný titer proti prasaciemu faktoru VIII, päť malo zvýšený titer ($\geq 0,6$ BU/ml) a dvom účastníkom neboli analyzované vzorky po liečbe. U siedmich účastníkov sa rozvinuli anamnestické reakcie s nárastom ≥ 10 BU inhibičných protilátok proti ľudskému faktoru VIII a/alebo inhibítorov rekombinantného faktora VIII prasacej sekvencie.

Frekvencie výskytu boli vyhodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	Anamnestická reakcia	Veľmi časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Pozitívny test na inhibičné protilátky proti prasaciemu faktoru VIII (pozri časť 4.4)	Časté

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Účinky vyšších ako odporúčaných dávok OBIZURU, neboli charakterizované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká, krvný koagulačné faktory. ATC kód: B02BD14

Mechanizmus účinku

OBIZUR je rekombinantný faktor VIII bez B-domény, prasacia sekvencia (susoktokog alfa). Je to glykoproteín.

Faktor VIII sa ihneď po uvoľnení do obehu pacienta naviaže na von Willebrandov faktor (vWF). Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora tvoria dve molekuly (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s odlišnými fyziologickými funkciami. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX a urýchľuje premenu faktora X na aktivovaný faktor X, ktorý nakoniec premieňa protrombín na trombín. Trombín následne premieňa fibrinogén na fibrín a môže dôjsť k vzniku krvnej zrazeniny.

Získaná hemofília je zriedkavá porucha krvácania, pri ktorej pacienti s normálnymi génmi pre faktor VIII vytvárajú inhibičné autoprotiátky namierené proti faktoru VIII. Tieto autoprotiátky neutralizujú cirkulujúci ľudský faktor VIII a tým vytvárajú nedostatok dostupného faktora VIII. Cirkulujúce protilátky (inhibítory) zamerané proti ľudskému faktoru VIII majú minimálnu alebo nemajú žiadnu krížovú reaktivitu proti OBIZURU.

OBIZUR dočasne nahrádza inhibovaný endogénny faktor VIII, ktorý je potrebný na účinnú hemostázu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť OBIZURU pri liečbe závažných krvávacích epizód u pacientov so získanou hemofiliou s autoimúnnymi inhibičnými protilátkami proti ľudskému faktoru VIII bola skúmaná v prospektívnej, nerandomizovanej, otvorenej štúdii s 28 pacientmi (18 kaukazského, 6 černošského a 4 ázijského pôvodu). Štúdia zahŕňala pacientov so život a/alebo končatiny ohrozujúcim krvácaním vyžadujúcim hospitalizáciu.

Všetky počiatočné krvávacé epizódy vykazovali podľa hodnotenia hlavného skúšajúceho pozitívnu odpoveď na liečbu do 24 hodín po počiatočnej dávke. Pozitívnu odpoveďou bolo zastavenie alebo zmiernenie krvácania s klinickým zlepšením alebo s aktivitou faktora VIII vyššou ako vopred špecifikovaný cieľ.

Pozitívna odpoveď sa pozorovala u 95 % (19/20) pacientov hodnotených po 8 hodinách a u 100 % pacientov hodnotených po 16 hodinách (18/18) po podaní dávky. Okrem odpovede na liečbu bol celkový úspech liečby stanovený skúšajúcim na základe jeho/jej schopnosti ukončiť podávanie alebo znížiť dávku a/alebo frekvenciu dávkovania OBIZURU. U celkovo 24/28 (86 %) pacientov sa dosiahla úspešná kontrola (zastavenie) počiatočnej krvácavej epizódy. U pacientov, ktorí boli liečení OBIZUROM ako liečbou prvej línie definovanou ako žiadne nedávne predchádzajúce použitie antihemoragických látok pred prvou liečbou OBIZUROM, bol u 16/17 (94 %) pacientov hlásený konečný úspech liečby. U jedenástich pacientov bolo hlásené, že pred prvou liečbou OBIZUROM dostali antihemoragiká (napr. rFVIIa, koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu, kyselina tranexamová). Z týchto 11 pacientov bola liečba nakoniec úspešná u ôsmich pacientov (73 %).

Priemerná dávka na injekciu potrebná na úspešnú liečbu primárneho krvácania bola 133 U/kg a priemerná celková dávka bola 1 523 U/kg počas mediánu 6 dní. Medián počtu infúzií na pacienta bol 1,76 (v rozsahu: 0,2 až 5,6). Počas prvých 24 hodín bola priemerná celková dávka použitá v klinickej štúdii 493 U/kg s mediánom 3 infúzií. Ak bola po uplynutí 24 hodín potrebná ďalšia liečba, priemerná celková dávka použitá na kontrolu krvácavej epizódy bola 1 050 U/kg s mediánom 10,5 infúzií (priemerná dávka 100 U/kg).

V klinickej štúdii OBIZURU pri získanej hemofilii sa hodnotila bezpečnosť u 29 dospelých pacientov. Devätnásť účastníkov nemalo na začiatku detegovateľný titer inhibičných protilátok proti prasaciemu faktoru VIII ($< 0,6$ BU/ml). Z 19 účastníkov dvanásť nemalo po liečbe žiaden detegovateľný titer proti prasaciemu faktoru VIII, päť malo zvýšený titer ($\geq 0,6$ BU/ml) a dvom účastníkom neboli analyzované vzorky po liečbe. U siedmich účastníkov sa rozvinuli anamnestické reakcie s nárastom ≥ 10 BU inhibičných protilátok proti ľudskému faktoru VIII a/alebo inhibítorov rekombinantného faktora VIII prasacej sekvencie.

V klinickej štúdii OBIZURU u pacientov s vrodenou hemofiliou A s FVIII inhibítormi (CHAWI) podstupujúcimi chirurgický zákrok, z 8 dospelých pacientov vyhodnocovaných pre bezpečnostnú analýzu malo celkovo 5 účastníkov klinického skúšania anamnestické reakcie.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s OBIZUROM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe získanej hemofilie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje namerané u 5 pacientov so získanou hemofíliou v stave bez krvácania sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Individuálne farmakokinetické údaje o aktivite faktora VIII po podaní poslednej dávky OBIZURU 5 pacientom so získanou hemofíliou. Pacienti boli v stave bez krvácania. Aktivita faktora VIII bola meraná jednostupňovým testom zrážania.

Pacient	Dávka (U)	Dávka (U/kg)	Aktivita hFVIII (%) na začiatku liečby	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	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	N/A	4,2	0,75	178	1 583	1 686

A_{max} = maximálna pozorovaná aktivita v %; AUC_{0-t} = plocha pod krivkou koncentrácia – čas od času 0 po poslednú merateľnú koncentráciu; $AUC_{0-\infty}$ = plocha pod krivkou koncentrácia – čas od času 0 extrapolovaná do nekonečna; $t_{1/2}$ = polčas rozpadu; T_{max} = čas maximálnej pozorovanej aktivity v %, N/A = nie je k dispozícii.

Priemerná rýchlosť obnovy po počiatočnej dávke 200 U/kg bola $1,06 \pm 0,75$ U/ml na U/kg (v rozsahu 0,10-2,61) meraná pomocou jednostupňového koagulačného testu.

Aj keď aktivita faktora VIII stanovená chromogénnym testom je zvyčajne nižšia ako aktivita faktora VIII stanovená jednostupňovým testom zrážania, po infúzii mali aktivity faktora VIII u pacientov so získanou hemofíliou v klinickej štúdii OBI-1-301 tendenciu byť vyššie, ak boli stanovené chromogénnym testom v porovnaní s jednostupňovým testom zrážania (pozri časť 4.4).

Inhibičné protilátky proti OBIZURU boli merané pomocou metódy modifikovaného Nijmegenovho variantu Bethesda testu. U troch pacientov zahrnutých do farmakokinetickej analýzy bol na začiatku liečby detekovateľný titer inhibítorov proti prasaciemu faktoru VIII ($\geq 0,6$ jednotiek Bethesda (BU)/ml). U troch z piatich pacientov neboli po liečbe detekovateľné žiadne titry proti prasaciemu faktoru VIII ($< 0,6$ BU/ml na základe posledného hláseného výsledku), u dvoch pacientov bol detekovateľný titer proti prasaciemu faktoru VIII ($\geq 0,6$ BU/ml).

Priemerný polčas života OBIZURU u deviatich hodnotených pacientov v stave krvácania bol (približne) 10 hodín (v rozsahu od 2,6 do 28,6 hod.).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti alebo toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní mal však výskyt a závažnosť glomerulopatie pozorovanej u opíc, ktorým bol intravenózne podávaný OBIZUR v dávkach 75, 225 a 750 U/kg/deň, tendenciu časom narastať.

Nevykonal sa reprodukčné štúdie na zvieratách s OBIZUROM.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

polysorbát 80 (E433)
chlorid sodný
dihydrát chloridu vápenatého (E509)
sacharóza
trometamol
trometamol hydrochlorid
citrónan sodný (E331)

Rozpúšťadlo

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Rekonštituovaný roztok sa má použiť ihneď alebo najneskôr do 3 hodín po rekonštitúcii.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajú sa v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedno balenie OBIZURU obsahuje 1, 5 alebo 10 kusov každej z nasledujúcich položiek:

- injekčné liekovky s práškom (sklo typu I) so zátkou (butylová guma s fluoropolymérovým filmovým povlakom) a odtrhávacím viečkom,
- naplnené injekčné striekačky (sklo typu I) so zátkou (bromobutylová guma s fluoropolymérovým filmovým povlakom na kontaktnej strane), bromobutyl gumeným krytom hrotu a adaptérom luer lock,
- pomôcku na prenos tekutiny s integrovaným plastovým hrotom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Po rekonštitúcii je roztok číry, bezfarebný, bez častíc a má pH 6,8 až 7,2. Osmolalita purfu sa pohybuje v rozmedzí od 59 do 65 10 % mOsm/kg H₂O.

Rekonštituovaný liek sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či sa v ňom nenachádzajú častice a či nezmenil farbu. Roztoky, ktoré obsahujú častice alebo zmenili farbu, sa nesmú podávať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Príprava

Pred začatím rekonštitúcie budete potrebovať:

- vypočítaný počet injekčných liekoviek s práškom,
- rovnaký počet 1 ml injekčných striekačiek s rozpúšťadlom sterilných adaptérov injekčnej liekovky,
- alkoholové tampóny,
- veľkú sterilnú injekčnú striekačku na konečný objem rekonstituovaného lieku.

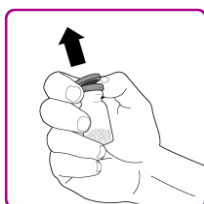
Postupy uvedené nižšie predstavujú všeobecné usmernenia na prípravu a rekonštitúciu OBIZURU. Nasledujúce pokyny na rekonštitúciu opakujte pri každej injekčnej liekovke s práškom určenej na rekonštitúciu.

Rekonštitúcia

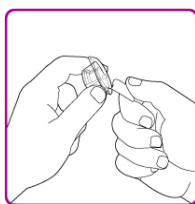
Počas postupu rekonštitúcie používajte aseptickú techniku.

1. Zohrejte injekčnú liekovku s práškom OBIZUR a naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom na izbovú teplotu.
2. Odstráňte plastový uzáver z injekčnej liekovky s práškom OBIZUR (**obrázok A**).
3. Pred použitím očistite gumenú zátku alkoholovým tampónom (nie je súčasťou balenia) a nechajte uschnúť.
4. Odtrhnite kryt z balenia adaptéra injekčnej liekovky (**obrázok B**). Nedotýkajte sa hrotu luer lock v strede adaptéra injekčnej liekovky. Nevyberajte adaptér injekčnej liekovky z balenia.
5. Umiestnite balenie s adaptérom injekčnej liekovky na čistý povrch tak, aby hrot luer lock smeroval nahor.
6. Odstráňte bezpečnostný kryt z naplnenej injekčnej striekačky s rozpúšťadlom (**obrázok C**).
7. Pevne držte balenie s adaptérom injekčnej liekovky a pripojte naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom k adaptéru zatlačením hrotu injekčnej striekačky nadol na luer lock v strede adaptéra a potom injekčnú striekačku otáčajte v smere hodinových ručičiek, kým bezpečne nezapadne. Spojenie príliš neutahujte (**obrázok D**).
8. Odstráňte plastový obal (**obrázok E**).
9. Umiestnite injekčnú liekovku s práškom OBIZUR na čistý, rovný a tvrdý povrch. Umiestnite adaptér injekčnej liekovky na injekčnú liekovku s práškom OBIZUR a pevne pretlačte hrot filtra adaptéra injekčnej liekovky cez stred gumeného krúžka injekčnej liekovky s práškom OBIZUR, až kým priesvitný plastový uzáver nezacvakne na injekčnú liekovku (**obrázok F**).
10. Stlačte piest nadol a pomaly vstreknite celé rozpúšťadlo z injekčnej striekačky do injekčnej liekovky s práškom OBIZUR.
11. Jemne krúžte injekčnou liekovkou s práškom OBIZUR bez toho, aby ste odstránili injekčnú striekačku, až kým sa všetok prášok úplne nerozpustí/nerekonštituuje (**obrázok G**). Rekonstituovaný roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje žiadne častice. Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete častice alebo zmenu farby.
12. Jednou rukou držte injekčnú liekovku a adaptér injekčnej liekovky a druhou rukou pevne uchopíte telo naplnenej injekčnej striekačky s rozpúšťadlom a pohybom proti smeru hodinových ručičiek odskrutkujete injekčnú striekačku z adaptéra injekčnej liekovky (**obrázok H**).
13. Ak sa OBIZUR uchováva pri izbovej teplote, použite ho ihneď alebo do 3 hodín po rekonštitúcii.

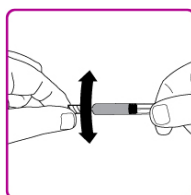
Obrázok A



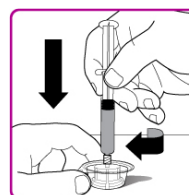
Obrázok B



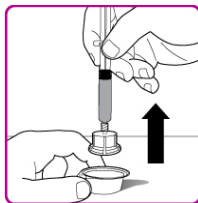
Obrázok C



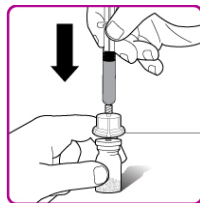
Obrázok D



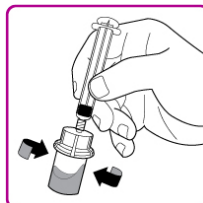
Obrázok E



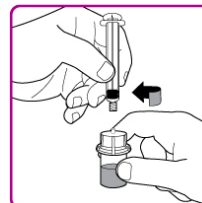
Obrázok F



Obrázok G



Obrázok H



Podávanie

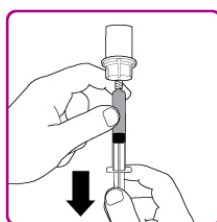
Len na intravenóznú injekciu.

- Pred podaním skontrolujte rekonštituovaný roztok OBIZUR, či neobsahuje častice a či nezmenil farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný. Nepodávajte ho, ak spozorujete častice alebo zmenu farby.
- Nepodávajte OBIZUR rovnakou hadičkou alebo z rovnakej nádoby s inými injekčne podávanými liekmi.

S použitím aseptickej techniky podajte liek nasledovným postupom:

1. Po rekonštitúcii všetkých injekčných liekoviek, pripojte veľkú injekčnú striekačku k adaptéru injekčnej liekovky jemným zatlačením hrotu injekčnej striekačky nadol na luer lock v strede adaptéra injekčnej liekovky a potom injekčnú striekačku otáčajte v smere hodinových ručičiek, kým bezpečne nezapadne.
2. Obráťte injekčnú liekovku dnom nahor, vtláčte vzduch z injekčnej striekačky do injekčnej liekovky a natiahnite rekonštituovaný OBIZUR do injekčnej striekačky (**obrázok I**).
3. Pohybom proti smeru hodinových ručičiek odskrutkujte veľkú injekčnú striekačku z adaptéra injekčnej liekovky a zopakujte tento postup so všetkými rekonštituovanými injekčnými liekovkami OBIZURU, až kým nezískate celkový objem určený na podanie.
4. Podajte rekonštituovaný OBIZUR intravenózne rýchlosťou 1 až 2 ml za minútu.

Obrázok I



7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viedeň
RAKÚSKO
medinfoEMA@takeda.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. novembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. novembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viedeň
Rakúsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením OBIZURU na trh sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť s príslušným štátnym orgánom na obsahu a formáte vzdelávacieho programu vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Vzdelávací program je zameraný na minimalizáciu rizika chýb pri príprave dávky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde sa OBIZUR predáva, mali všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí budú predpisovať a vydávať OBIZUR, k dispozícii tento vzdelávací balík:

- vzdelávací materiál pre lekára.

Vzdelávací materiál pre lekára má obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- školiaci materiál pre zdravotníckych pracovníkov.

Školiaci materiál pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať tieto hlavné zložky:

- príručku pre zdravotníckych pracovníkov vrátane podrobného výpočtu počtu injekčných liekoviek pre pacienta s hmotnosťou napríklad 70 kg,
- video online na podrobnejšie vysvetlenie požadovaného výpočtu dávky a podávania lieku.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby sa zaistilo adekvátne monitorovanie bezpečnosti a účinnosti lieku OBIZUR pri liečbe krvácajúcich epizód u pacientov so získanou hemofiliou spôsobenou protilátkami proti faktoru VIII, držiteľ rozhodnutia o registrácii musí poskytovať ročné aktualizácie akýchkoľvek nových informácií týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti lieku OBIZUR.	Ročne v rámci ročného prehodnotenia

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

OBIZUR 500 U prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok
susoktokog alfa

2. LIEČIVO

1 ml roztoku obsahuje po rekonštitúcii približne 500 U antihemofilického faktora VIII (rekombinantného), prasacia sekvencia, susoktokog alfa.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: polysorbát 80 (E433), chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého (E509), sacharóza, trometamol, trometamol hydrochlorid, citrónan sodný (E331).

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Jedna injekčná liekovka, päť, desať injekčných liekoviek

Jedna naplnená injekčná striekačka s rozpúšťadlom, päť, desať naplnených injekčných striekačiek s rozpúšťadlom

Jeden adaptér injekčnej liekovky päť, desať adaptérov injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Použite ihneď alebo do 3 hodín po rekonštitúcii.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Baxalta Innovations GmbH
1221 Viedeň
RAKÚSKO

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/15/1035/001 1 injekčná liekovka
EU/1/15/1035/002 5 injekčných liekoviek
EU/1/15/1035/003 10 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE S PRÁŠKOM**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

OBIZUR 500 U prášok na injekčný roztok
susoktokog alfa
IV

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na jedno použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

500 U

6. INÉ

Logo spoločnosti Baxalta

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE S ROZPÚŠŤADLOM

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Rozpúšťadlo pre OBIZUR
Voda na injekcie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

1 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

OBIZUR 500 U prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok susoktokog alfa

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je OBIZUR a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete OBIZUR
3. Ako sa OBIZUR podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako sa OBIZUR uchováva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je OBIZUR a na čo sa používa

OBIZUR obsahuje liečivo susoktokog alfa, antihemofilický faktor VIII, prasacia sekvencia. Faktor VIII je potrebný pri tvorbe krvných zrazenín a zastavení krvácania. U pacientov so získanou hemofiliou faktor VIII nefunguje správne, pretože pacient si vytvoril protilátky proti svojmu vlastnému faktoru VIII, ktoré neutralizujú tento faktor zrážania krvi.

OBIZUR sa používa na liečbu krvácaných epizód u dospelých so získanou hemofiliou (porucha krvácania spôsobená nedostatočnou aktivitou faktora VIII v dôsledku vzniku protilátok). Tieto protilátky majú na OBIZUR menší neutralizačný účinok ako na ľudský faktor VIII.

OBIZUR obnovuje túto chýbajúcu aktivitu faktora VIII a pomáha vytvárať krvné zrazeniny v mieste krvácania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete OBIZUR

Liek je určený len na použitie v zdravotníckych zariadeniach. Vyžaduje si klinický dohľad nad stavom krvácania pacienta.

OBIZUR nesmiete dostať

- ak ste alergický na susoktokog alfa alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na škrečie bielkoviny (v OBIZURE môžu byť prítomné stopové množstvá pochádzajúce z výrobného procesu).
- ak máte vrodenú hemofiliu A s inhibítormi (CHAWI).

Ak si nie ste ničím istý, pred tým, ako dostanete tento liek, sa poraďte so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete dostávať OBIZUR, obráťte sa na svojho lekára.

Precitlivenosť

Existuje zriedkavá možnosť, že sa u vás vyskytne alergická reakcia na OBIZUR. Mali by ste poznať skoré prejavy alergických reakcií (pozri časť 4 pre prejavy a príznaky). Ak sa vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, injekcia sa má zastaviť. Závažné príznaky vrátane ťažkostí s dýchaním a (takmer) mdloby vyžadujú okamžité núdzové ošetrovanie v nemocnici.

Inhibítory

Váš lekár skontroluje, či nemáte inhibičné protilátky proti prasaciemu faktoru VIII alebo či sa ich hladiny nezvyšujú.

Váš lekár vám bude kontrolovať hladinu faktora VIII v krvi, aby overil, či dostávate dostatočné množstvo faktora VIII. Váš lekár tiež skontroluje, či je krvácanie dostatočne pod kontrolou.

Kardiovaskulárne udalosti

Obráťte sa na svojho lekára, ak máte alebo ste v minulosti mali kardiovaskulárne ochorenie, alebo ak je u vás známe riziko trombózy (ochorenie spôsobené krvnými zrazeninami v normálnom cievnom systéme), pretože pri vysokých a udržiavaných hladinách faktora VIII v krvi sa nedá vylúčiť možnosť vzniku tromboembolických ochorení.

Deti a dospievajúci

K dispozícii nie sú žiadne informácie o použití OBIZURU u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a OBIZUR

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Interakcie OBIZURU s inými liekmi nie sú známe.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

OBIZUR nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

OBIZUR obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 4,6 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každom mililitri rekonštituovaného roztoku. To sa rovná 0,23 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Na jednu dávku sa musí užiť viac injekčných liekoviek.

Obráťte sa na svojho lekára, ak ste na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

OBIZUR obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje do 0,05 mg polysorbátu 80 v každom ml rekonštituovaného roztoku, čo zodpovedá 0,05 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa OBIZUR podáva

Liečbu OBIZUROM vykoná lekár, ktorý má skúsenosti so starostlivosťou o pacientov s hemofiliou (poruchou krvácania).

Váš lekár vám vypočíta dávku OBIZURU (v jednotkách alebo U) v závislosti od vášho stavu a telesnej hmotnosti. Frekvencia a trvanie podávania závisia od toho, ako bude na vás OBIZUR účinkovať. Substitučná liečba OBIZUROM je zvyčajne dočasná liečba do zastavenia krvácania alebo dovtedy, kým nie sú zničené protilátky proti vášmu vlastnému faktoru VIII.

Váš lekár vás bude sledovať ohľadom protilátok proti OBIZURU.

Odporúčaná prvá dávka je 200 U na kilogram telesnej hmotnosti podaná intravenóznou injekciou.

Váš lekár vám bude pravidelne merať aktivitu faktora VIII, aby určil nasledujúcu dávku a frekvenciu podávania OBIZURU.

Krvácanie väčšinou zareaguje na liečbu počas prvých 24 hodín. Váš lekár vám bude upravovať dávku a trvanie liečby OBIZUROM, až kým sa krvácanie nezastaví.

Celkový objem rekonštituovaného OBIZURU sa má podávať rýchlosťou 1 až 2 ml za minútu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa objavia závažné a náhle alergické reakcie, musí sa injekcia ihneď zastaviť. Musíte ihneď kontaktovať svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto prvotných príznakov:

- opuch pier a jazyka,
- pálenie a pichanie v mieste vpichu,
- zimnica, návaly tepla,
- žihľavka, celkové svrbenie,
- bolesť hlavy, nízky krvný tlak,
- letargia, nevoľnosť, nepokoj,
- rýchle búšenie srdca, pocit tiesne na hrudníku,
- mravčenie, vracanie,
- sipot.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Tvorba protilátok proti tomuto lieku a zvýšenie hladín už existujúcich protilátok, čo môže viesť k nedostatočnému účinku a pretrvávaniu krvácania.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať OBIZUR

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, injekčnej liekovke a naplnenej injekčnej striekačke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Rekonštituovaný roztok použite ihneď alebo najneskôr 3 hodiny po úplnom rozpustení prášku.

Po rekonštitúcii má byť roztok číry a bezfarebný.

Nepodávajte tento liek, ak spozorujete častice alebo zmenu farby.

Keďže sa tento liek používa počas hospitalizácie, personál nemocnice zodpovedá za správne uchovávanie tohto lieku pred použitím a počas použitia, ako aj za jeho správnu likvidáciu.

Názov a číslo šarže

Dôrazne sa odporúča, aby zdravotnícky pracovník, zakaždým, keď sa použije OBIZUR, zaznamenal názov a číslo šarže lieku, aby sa zachovalo prepojenie medzi vašou liečbou a šaržou lieku.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo OBIZUR obsahuje

- Liečivo je susoktokog alfa (antihemofilický faktor VIII, prasacia sekvencia, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA). Každá injekčná liekovka s práškom obsahuje 500 U susoktokogu alfa.
- Ďalšie zložky prášku sú polysorbát 80 (E433) (pozri časť 2 „OBIZUR obsahuje polysorbát 80“), chlorid sodný (pozri časť 2 „OBIZUR obsahuje sodík“), dihydrát chloridu vápenatého (E509), sacharóza, trometamol hydrochlorid a citrónan sodný (E331).
- Rozpúšťadlo je 1 ml sterilizovanej vody na injekcie.

Ako vyzerá OBIZUR a obsah balenia

Jedno balenie obsahuje 1, 5 alebo 10 nasledujúcich položiek:

- sklenená injekčná liekovka OBIZUR 500 U, biely, prášok so zátkou z butylovej gumy s fluoropolymérovým filmovým povlakom a vyklápacím tesnením;
- naplnená sklenená injekčná striekačka so zátkou z brómbutylovej gumy s fluoropolymérovým filmovým povlakom na kontaktnej strane s 1 ml sterilizovanej vody na injekciu so zátkou z brómbutylovej gumy a adaptérom Luer lock;
- zariadenie na prenos tekutiny s integrovaným plastovým hrotom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viedeň
Rakúsko

Výrobca

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viedeň
Rakúsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Takeda ΕΛΛΑΣ 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

POKYNY NA PRÍPRAVU A PODÁVANIE

Príprava

Pred začatím rekonštitúcie budete potrebovať:

- vypočítaný počet injekčných liekoviek s práškom,
- rovnaký počet 1 ml injekčných striekačiek s rozpúšťadlom a sterilných adaptérov injekčnej liekovky,
- alkoholové tampóny,
- veľkú sterilnú injekčnú striekačku na konečný objem rekonstituovaného lieku.

Postupy uvedené nižšie predstavujú všeobecné usmernenia na prípravu a rekonštitúciu OBIZURU. Nasledujúce pokyny na rekonštitúciu opakujte pri každej injekčnej liekovke s práškom určenej na rekonštitúciu.

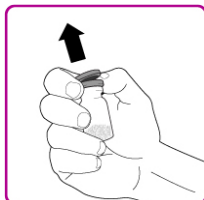
Rekonštitúcia

Počas postupu rekonštitúcie používajte aseptickú techniku.

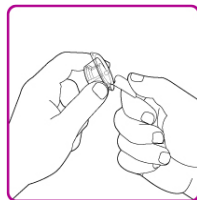
1. Zohrejte injekčnú liekovku s práškom OBIZUR a naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom na izbovú teplotu.
2. Odstráňte plastový uzáver z injekčnej liekovky s práškom OBIZUR (**obrázok A**).
3. Pred použitím očistite gumenú zátku alkoholovým tampónom (nie je súčasťou balenia) a nechajte uschnúť.
4. Odtrhnite kryt z balenia adaptéra injekčnej liekovky (**obrázok B**). Nedotýkajte sa hrotu luer lock v strede adaptéra injekčnej liekovky. Nevyberajte adaptér injekčnej liekovky z balenia.
5. Umiestnite balenie s adaptérom injekčnej liekovky na čistý povrch tak, aby hrot luer lock smeroval nahor.
6. Odstráňte bezpečnostný kryt z naplnenej injekčnej striekačky s rozpúšťadlom (**obrázok C**).
7. Pevne držte balenie s adaptérom injekčnej liekovky a pripojte naplnenú injekčnú striekačku s rozpúšťadlom k adaptéru zatlačením hrotu injekčnej striekačky nadol na luer lock v strede

- adaptéra a potom injekčnú striekačku otáčajte v smere hodinových ručičiek, kým bezpečne nezapadne. Spojenie príliš neutľahujte (**obrázok D**).
8. Odstráňte plastový obal (**obrázok E**).
 9. Umiestnite injekčnú liekovku s práškom OBIZUR na čistý, rovný a tvrdý povrch. Umiestnite adaptér injekčnej liekovky na injekčnú liekovku s práškom OBIZUR a pevne pretlačte hrot filtra adaptéra injekčnej liekovky cez stred gumeného krúžku injekčnej liekovky s práškom OBIZUR, až kým priesvitný plastový uzáver nezacvakne na injekčnú liekovku (**obrázok F**).
 10. Stlačte piest nadol a pomaly vstreknite celé rozpúšťadlo z injekčnej striekačky do injekčnej liekovky s práškom OBIZUR.
 11. Jemne krúžte injekčnou liekovkou s práškom OBIZUR bez toho, aby ste odstránili injekčnú striekačku, až kým sa všetok prášok úplne nerozpustí/nerekonštituuje (**obrázok G**). Rekonštituovaný roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje žiadne častice. Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete častice alebo zmenu farby.
 12. Jednou rukou držte injekčnú liekovku s práškom a adaptér injekčnej liekovky a druhou rukou pevne uchopíte telo naplnenej injekčnej striekačky s rozpúšťadlom a pohybom proti smeru hodinových ručičiek odskrutkujete injekčnú striekačku z adaptéra injekčnej liekovky (**obrázok H**).
 13. Ak sa OBIZUR uchováva pri izbovej teplote, použite ho ihneď alebo do 3 hodín po rekonštitúcii.

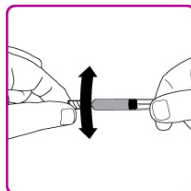
Obrázok A



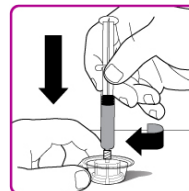
Obrázok B



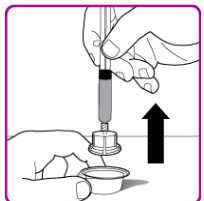
Obrázok C



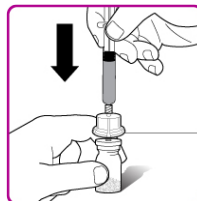
Obrázok D



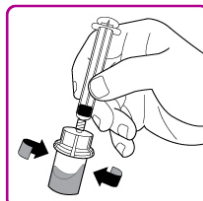
Obrázok E



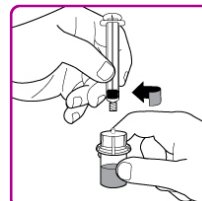
Obrázok F



Obrázok G



Obrázok H



Podávanie

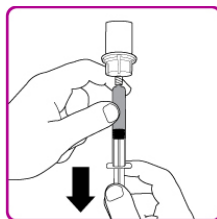
Len na intravenóznú injekciu.

- Pred podaním skontrolujte rekonštituovaný roztok OBIZUR, či neobsahuje častice a či nezmenil farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný. Nepodávajte ho, ak spozorujete častice alebo zmenu farby.
- Nepodávajte OBIZUR rovnakou hadičkou alebo z rovnakej nádoby s inými injekčne podávanými liekmi.

S použitím aseptickej techniky podajte liek nasledovným postupom:

1. Po rekonštitúcii všetkých injekčných liekoviek, pripojte veľkú injekčnú striekačku k adaptéru injekčnej liekovky jemným zatlačením hrotu injekčnej striekačky nadol na luer lock v strede adaptéra injekčnej liekovky a potom injekčnú striekačku otáčajte v smere hodinových ručičiek, kým bezpečne nezapadne.
2. Obráťte injekčnú liekovku dnom nahor, vtlačte vzduch z injekčnej striekačky do injekčnej liekovky a natiahnite rekonštituovaný OBIZUR do injekčnej striekačky (**obrázok I**).
3. Pohybom proti smeru hodinových ručičiek odskrutkujte veľkú injekčnú striekačku z adaptéra injekčnej liekovky a zopakujte tento postup so všetkými rekonštituovanými injekčnými liekovkami OBIZURU, až kým nezískate celkový objem určený na podanie.
4. Podajte rekonštituovaný OBIZUR intravenózne rýchlosťou 1 až 2 ml za minútu.

Obrázok I



Požadovaná počiatočná dávka OBIZURU u pacienta sa vypočíta podľa tohto vzorca:

$$\text{Počiatočná dávka (U/kg)} \div \text{Sila lieku (U/injekčná liekovka)} \times \text{telesná hmotnosť (kg)} = \text{Počet injekčných liekoviek}$$

Napr. pre pacienta s hmotnosťou 70 kg sa počet injekčných liekoviek na počiatočnú dávku vypočíta nasledovne:

$$200 \text{ U/kg} \div 500 \text{ U/ injekčná liekovka} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ injekčných liekoviek}$$

Dávkovanie

Odporúčaná počiatočná dávka je 200 U na kilogram telesnej hmotnosti podávaná intravenóznou injekciou.

Typ krvácania	Cieľová minimálna aktivita faktora VIII (jednotky na dl alebo % normálnej hodnoty)	Počiatočná dávka (jednotky na kg)	Nasledujúca dávka	Frekvencia a trvanie nasledujúceho dávkovania
Mierne a stredne závažné krvácanie do povrchových svalov/bez neurovaskulárneho poškodenia a krvácanie do kĺbov	> 50 %	200	Titrujte nasledujúce dávky podľa klinickej odpovede a na udržanie cieľovej minimálnej aktivity faktora VIII	Dávku podávajte každých 4 až 12 hodín, frekvenciu možno upraviť podľa klinickej odpovede a nameranej aktivity faktora VIII
Väčšie stredne závažné až závažné intramuskulárne, retroperitoneálne, gastrointestinálne, intrakraniálne krvácanie	> 80 %			