

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

OBIZUR 500 e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom nominalno vsebuje 500 enot (rDNA) antihemofilnega faktorja VIII brez domene B, iz prašičjega zaporedja, susoktokog alfa.

Zdravilo OBIZUR po rekonstituciji vsebuje približno 500 e./ml susoktokoga alfa.

Jakost (e.) se določa z enostopenjskim koagulacijskim testom (OSCA - one-stage coagulation assay). Specifična aktivnost zdravila OBIZUR je približno 10.000 e./mg beljakovin.

Zdravilo OBIZUR (antihemofilni faktor VIII (rDNA), iz prašičjega zaporedja) je prečiščena beljakovina iz 1448 aminokislin s približno molekulsko maso 175 kDa.

Izdelano je s tehnologijo rekombinantne DNA v ledvičnih celicah mladiča hrčka (BHK - baby hamster kidney). Celice BHK se gojijo v gojišču, ki vsebuje fetusni serum goveda. Postopek izdelave ne vključuje humanega seruma, produktov iz humanih beljakovin in drugih snovi, pridobljenih iz živali.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 4,6 mg (198 mM) natrija na ml rekonstituirane raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek je bel.

Vehikel je bister in brezbarven.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje krvavitev pri bolnikih s pridobljeno hemofilijo, ki imajo protitelesa proti faktorju VIII.

Zdravilo OBIZUR je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom OBIZUR mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem hemofilije (glejte poglavje 4.4).

Spremljanje zdravljenja

To zdravilo je namenjeno samo dajanju hospitaliziranim bolnikom. Zahteva klinični nadzor nad stanjem hemostaze bolnika.

Med zdravljenjem je priporočeno ustrezno določanje ravni faktorja VIII, na podlagi katerega se določi odmerek za dajanje in pogostost pri ponavljajočem infundiranju (glejte poglavje 4.4). Odziv na faktor VIII se pri posameznih bolnikih lahko razlikuje, tako da imajo različne razpolovne dobe in okrevanja. Odmerek na podlagi telesne mase je morda treba spremeniti pri bolnikih s prenizko ali previsoko telesno maso.

Zlasti v primeru večjih kirurških posegov je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja z analiziranjem koagulacije (aktivnost faktorja VIII v plazmi).

Pri uporabi *in vitro* enostopenjskega koagulacijskega testa na podlagi tromboplastinskega časa (aPTČ) za določanje aktivnosti faktorja VIII v krvnih vzorcih bolnikov lahko na rezultate aktivnosti faktorja VIII pomembno vpliva tako vrsta reagenta za aPTČ kot tudi referenčni standard, ki se uporabita pri testu. Prav tako lahko do bistvenih razlik pri rezultatih testov pride med enostopenjskim koagulacijskim testom na podlagi aPTČ in kromogenim testom glede na Evropsko farmakopejo. To je zlasti pomembno pri menjavi laboratorija in/ali reagentov, uporabljenih pri testu.

Odmerjanje

Odmerek, pogostnost in trajanje zdravljenja z zdravilom OBIZUR so odvisni od mesta, obsega in resnosti krvavitve, ciljne aktivnosti faktorja VIII in kliničnega stanja bolnika.

Število danih enot faktorja VIII je izraženo v enotah (e.), ki se nanašajo na interni standard, ki je bil kalibriran s trenutnim standardom Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za zdravila s faktorjem VIII.

Ena enota (e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem ml normalne humane plazme.

Priporočeni začetni odmerek je 200 e. na kilogram telesne mase z intravenskim injiciranjem (glejte poglavje 6.6).

Potreben začetni odmerek zdravila OBIZUR za bolnika izračunate z naslednjo enačbo:

$$\text{začetni odmerek (e./kg)} \div \text{jakost zdravila (e./vialo)} \times \text{telesna masa (kg)} = \text{število vial}$$

npr. za bolnika s telesno maso 70 kg, se število vial za začetni odmerek izračuna po naslednjem postopku:

$$200 \text{ e./kg} \div 500 \text{ e./vialo} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ vial}$$

Aktivnost faktorja VIII in klinično stanje preverite 30 minut po prvem injiciranju in 3 ure po dajanju zdravila OBIZUR.

Aktivnost faktorja VIII preverite neposredno pred vsakim naslednjim odmerkom in 30 minut po vsakem naslednjem odmerku. Za priporočeno ciljno raven faktorja glejte spodnjo preglednico.

Priporočen je enostopenjski koagulacijski test za raven faktorja VIII, ki je bil že uporabljen tudi za določanje jakosti zdravila OBIZUR in povprečne hitrosti obnovitve (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

Odmerek in pogostnost uporabe določite glede na rezultate aktivnosti faktorja VIII (da se ta ohrani v priporočenih mejah) in na doseženi klinični odziv.

Če je testiranje na protitelesa anti-rpFVIII na začetku negativno, se lahko kot začetni odmerek zdravljenja uporabi odmerek, nižji od priporočenih 200 e./kg. Klinični odziv je treba natančno

spremljati, saj je bilo odmerjanje pod 200 e./kg povezano s pomanjkanjem učinkovitosti (glejte poglavje 4.4).

Podatki o učinkovitosti in varnosti za bolnike s pridobljeno hemofilijo so omejeni (glejte poglavje 5.1).

Začetna faza

Vrsta krvavitve	Najnižja ciljna aktivnost faktorja VIII (enot na dl ali % normalne vrednosti)	Začetni odmerek (enot na kg)	Naslednji odmerek	Pogostnost in trajanje naslednjih odmerkov
Blaga do zmerna krvavitev iz površinske mišice / brez nevromuskularne kompromitiranosti in krvavitev iz sklepov	>50 %	200	Titracija naslednjih odmerkov na osnovi kliničnega odziva in za ohranjanje najmanjše ciljne aktivnosti faktorja VIII	Odmerjanje vsakih 4 do 12 ur, pogostnost se lahko prilagodi glede na klinični odziv in meritve aktivnosti faktorja VIII
Poglavitna zmerna do resna intramuskularna, retroperitonealna, gastrointestinalna, intrakranialna krvavitev	>80 %			

Faza zdravljenja

Ko se krvavitev odzove, ponavadi v prvih 24 urah, nadaljujte z odmerkom zdravila OBIZUR, ki ohranja najmanjšo aktivnost faktorja VIII pri 30–40 %, dokler krvavitve ne obvladate. Največja aktivnost faktorja VIII v krvi ne sme preseči 200 %.

Trajanje zdravljenja je odvisno od klinične presoje.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila OBIZUR pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, s pridobljeno hemofilijo še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

intravenska uporaba

Skupni volumen uporabljenega rekonstituiranega zdravila OBIZUR se daje s hitrostjo od 1 do 2 ml na minuto.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, beljakovine hrčka ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Prirojena hemofilija A z inhibitorji (CHAWI - Congenital Haemophilia A with Inhibitors) (glejte poglavje 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Odmerjanje

Začetni odmerek pod priporočenimi 200 e./kg je bilo povezano s pomanjkanjem učinkovitosti (glejte poglavje 4.2).

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Pri uporabi zdravila OBIZUR so možne preobčutljivostne reakcije alergičnega tipa. Zdravilo vsebuje beljakovine hrčka v sledovih.

Bolnikom svetujte, naj nemudoma prekinajo uporabo zdravila in se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo simptomi preobčutljivosti. Bolnike morate poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, med katere sodijo koprivnica, generalizirana urtikarija, tiščanje v prsnem košu, piskanje v pljučih, hipotenzija in anafilaksija.

V primeru šoka je treba upoštevati standardno medicinsko zdravljenje šoka.

Inhibitorji

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom OBIZUR se je priporočljivo testirati na protitelesa anti-rpFVIII. Zdravljenje se po presoji zdravnika lahko začne pred prejemom rezultata tega testa. Odločitve o zdravljenju se lahko nadalje podpre s spremljanjem ravni faktorja VIII. Inhibitorna protitelesa proti prašičjemu faktorju VIII (izmerjena z modifikacijo različice Nijmegen, testa Bethesda) so dokazali pred in po izpostavitvi zdravilu OBIZUR. Pomanjkanje učinkovitosti je lahko posledica inhibitorjskih protiteles na zdravilo OBIZUR. Čeprav so imeli bolniki v izhodišču titre inhibitorjev do 29 enot Bethesda, so se na zdravilo OBIZUR odzvali pozitivno. Priporočljivo je, da zdravljenje temelji na klinični presoji in ne na detektiranju inhibitorjskih protiteles s testom Bethesda.

O anamnestičnih reakcijah s porastom inhibitorjev pri humanem faktorju VIII in/ali prašičjem faktorju VIII so tudi poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo OBIZUR. Porast teh anamnestičnih reakcij lahko povzroči pomanjkanje učinkovitosti. Če se sumi na taka inhibitorjska protitelesa na zdravilo OBIZUR in je učinkovitost pomanjkljiva, je potrebno razmisliti o drugih terapevtskih možnostih.

O pojavu inhibitorjskih protiteles pri večkratnem jemanju zdravila OBIZUR je malo kliničnih informacij. Zato je treba zdravilo OBIZUR uporabljati le, ko se presodi, da je to klinično nujno. Za obsežno kožno purpuro zdravljenje običajno ni potrebno.

Zdravilo OBIZUR je izdelano je s tehnologijo rekombinantne DNA v ledvičnih celicah mladiča hrčka. Pri bolnikih po izpostavitvi zdravila OBIZUR niso bila zaznana protitelesa proti beljakovinam ledvičnih celic mladiča hrčka.

Srčno-žilni dogodki

Pri bolnikih z obstoječimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja lahko nadomestno zdravljenje s faktorjem VIII poveča srčno-žilno tveganje.

Trombembolični dogodki

Visoke in ohranjene ravni aktivnosti faktorja VIII v krvi lahko povečajo nagnjenost k trombemboličnim dogodkom. Še posebej so ogroženi bolniki z obstoječimi kardiovaskularnimi boleznimi in starejši.

Spremljanje zdravljenja

Aktivnost faktorja VIII, določena s kromogenim testom, je običajno nižja kot aktivnost faktorja VIII, določena z enostopenjskim koagulacijskim testom. Meritve aktivnosti faktorja VIII se mora pri vsakem bolniku vedno opravljati z isto testno metodologijo. Priporoča se uporaba enostopenjskega koagulacijskega testa, saj je že bil uporabljen za določanje jakosti in povprečne hitrosti obnovitve pri zdravlilu OBIZUR (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

Vsebnost natrija

Zdravilo OBIZUR vsebuje 4,6 mg natrija na 1 ml rekonstituirane raztopine v vsaki viali, kar je enako 0,23 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Na odmerek je treba vzeti več vial.

Pri 70 kg težkem bolniku bi priporočeni odmerek 200 e./kg na primer zahteval 28 vial, kar predstavlja vnos 128,8 mg natrija na zdravljenje. To je enako 6,44 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

O medsebojnem delovanju zdravila OBIZUR z drugimi zdravili ni poročil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije zdravila OBIZUR na živalih niso bile opravljene. Izkušenj z uporabo zdravila OBIZUR med nosečnostjo in v obdobju dojenja ni. Zdravilo OBIZUR lahko med nosečnostjo in v obdobju dojenja uporabljate le, če je jasno indicirano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo OBIZUR nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila:

Možne so preobčutljivostne ali alergijske reakcije (med katere sodijo angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu vboda, mrzlica, vročinski oblivi, generalizirana urtikarija, glavobol, koprivnica, hipotenzija, letargija, siljenje na bruhanje, nemirnost, tahikardija, tiščanje v prsih, mravljinčenje, bruhanje, piskajoče dihanje), ki lahko napredujejo do hude anafilakse (vključno s šokom) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s pridobljeno hemofilijo se lahko pojavijo inhibitorna protitelesa proti prašičjemu faktorju VIII. Inhibitorna protitelesa, vključno z anamnestičnimi odzivi, lahko privedejo do pomanjkanja učinkovitosti.

Preglednica neželenih učinkov:

Spodnja preglednica je pripravljena v skladu s klasifikacijo organskih sistemov MedDRA (SOC in prednostni termini). Varnost zdravila OBIZUR so ocenili v klinični študiji pri 29 odraslih bolnikih s pridobljeno hemofilijo. Devetnajst preiskovancev ni imelo zaznavnih titrov inhibitorjev proti prašičjemu faktorju VIII v izhodišču ($< 0,6$ BU/ml). Od 19 preiskovancev jih dvanajst ni imelo zaznavnih titrov proti prašičjemu faktorju VIII po zdravljenju, pet jih je imelo porast titrov ($\geq 0,6$ BU/ml), vzorci dveh preiskovancev po zdravljenju niso bili analizirani, sedem oseb pa je razvilo anamnestične reakcije s porastom ≥ 10 BU inhibitorjev humanega faktorja VIII in/ali inhibitorjev rekombinantnega faktorja VIII za prašičje zaporedje.

Pogostnosti so bile ocenjene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Razvrstitev po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost
Preiskave	pozitiven rezultat testa za inhibitorna protitelesa proti prašičjemu faktorju VIII (glejte poglavje 4.4)	pogosti
Bolezni imunskega sistema	anamnestične reakcije	zelo pogosti

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinki prevelikega odmerjanja zdravila OBIZUR niso znani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, krvni koagulacijski faktorji, oznaka ATC: B02BD14

Mehanizem delovanja

Zdravilo OBIZUR je rekombinanten faktor VIII brez domene B, iz prašičjega zaporedja (susoktokog alfa). Je glikoprotein.

Faktor VIII se nemudoma po vstopu krvni obtok veže na von Willebrandov faktor (vWF). Komplex faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja), ki imata različne fiziološke funkcije. Aktivirani faktor VIII deluje kot kofaktor za aktivirani faktor IX in pospeši pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X, ta pa pretvarja protrombin v trombin. Trombin potem pretvori fibrinogen v fibrin in omogoči nastanek krvnega strdka.

Pridobljena hemofilija je redka motnja strjevanja krvi, pri kateri se pri bolnikih z normalnimi geni za faktor VIII pojavijo inhibitorna avtoprotitelesa, ki so usmerjena proti faktorju VIII. Ta avtoprotitelesa nevtralizirajo krožeči humani faktor VIII in s tem povzročijo pomanjkanje razpoložljivega faktorja VIII. Krožeča protitelesa (inhibitorji), usmerjena proti humanemu faktorju VIII, imajo minimalno navzkrižno reaktivnost za zdravilo OBIZUR ali pa sploh nobene. Zdravilo OBIZUR začasno nadomesti zavrti endogeni faktor VIII, ki je potreben za učinkovito hemostazo.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila OBIZUR za zdravljenje epizod hudih krvavitev pri bolnikih s pridobljeno hemofilijo z avtoimunskimi inhibitorskimi protitelesi proti humanemu faktorju VIII so raziskali v prospektivni, nerandomizirani, neslepi študiji pri 28 bolnikih (18 belcih, 6 temnopoltih in 4 aziatih). Med študijo so preiskovanci imeli krvavitve, ki so ogrožale življenje in/ali okončine in so zahtevale hospitalizacijo.

Po oceni glavnega raziskovalca so se vse začetne epizode krvavitve v 24 urah po prvem odmerku pozitivno odzvale na zdravljenje. Pozitiven odziv je bil opredeljen z ustavitvijo ali zmanjšanjem krvavitve s kliničnim izboljšanjem ali aktivnostjo faktorja VIII nad vnaprej določeno ciljno vrednostjo.

Pozitiven odziv so po 8 urah ugotovili pri 95 % (19/20) bolnikov, po 16 urah pa pri 100 % (18/18). Poleg odziva na zdravljenje so raziskovalci ugotavljali skupno uspešnost zdravljenja na osnovi možnosti prekinitve ali zmanjšanja odmerka in/ali pogostnosti odmerjanja zdravila OBIZUR. Prvotno krvavitev so uspešno obvladali pri skupno 24/28 (86 %) preiskovancih. Od bolnikov, zdravljenih z zdravilom OBIZUR kot prvo izbiro, kar je bilo opredeljeno kot odsotnost neposredne predhodne uporabe antihemoragikov pred prvim zdravljenjem z zdravilom OBIZUR, je bilo uspešno zdravljenih 16/17 (94 %) preiskovancev. Enajst bolnikov je pred prvim zdravljenjem z zdravilom OBIZUR prejelo antihemoragike (npr. rFVIIa, koncentrat aktiviranega protrombinskega kompleksa, traneksamsko kislino). Pri osmih (73 %) od omenjenih 11 bolnikov je bilo zdravljenje na koncu uspešno.

Mediana vrednost odmerka na injiciranje pri uspešno zdravljenih primarnih krvavitvah je bila 133 e./kg, mediana skupnega odmerka pa 1523 e./kg pri mediani trajanja 6 dni. Mediana števila dnevnih infundiranj na bolnika je bila 1,76 (razpon: od 0,2 do 5,6). V klinični študiji je bila v prvih 24 urah mediana skupnega odmerka 493 e./kg, mediana števila infundiranj pa 3. V primerih, ko je bilo zdravljenje potrebno več kot 24 ur, je bilo za obvladovanje krvavitve potrebna mediana skupnega odmerka 1050 e./kg in mediana števila infundiranj 10,5 (mediana vrednost odmerka 100 e./kg).

V klinični študiji zdravila OBIZUR za pridobljeno hemofilijo je bilo glede varnosti ocenjenih 29 odraslih bolnikov. Devetnajst preiskovancev ni imelo zaznavnih titrov inhibitorjev proti prašičjemu faktorju VIII v izhodišču ($< 0,6$ BU/ml). Od 19 preiskovancev jih dvanajst ni imelo zaznavnih titrov proti prašičjemu faktorju VIII po zdravljenju, pet jih je imelo porast titrov ($\geq 0,6$ BU/ml), vzorci dveh oseb po zdravljenju niso bili analizirani, sedem preiskovancev pa je razvilo anamnestične reakcije s porastom ≥ 10 BU inhibitorjev humanega faktorja VIII in/ali inhibitorjev rekombinantnega faktorja VIII za prašičje zaporedje.

V klinični študiji zdravila OBIZUR pri bolnikih s prirojeno hemofilijo A z zaviralci faktorja VIII (CHAWI), ki so bili podvrženi kirurškemu posegom, je od 8 odraslih bolnikov ocenjenih za varnostno analizo, pri skupno 5 preiskovancih prišlo do anamnestičnih reakcij.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom OBIZUR za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje pridobljene hemofilije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V preglednici 1 so predstavljeni farmakokinetični podatki 5 bolnikov s pridobljeno hemofilijo, ko niso krvaveli.

Preglednica 1: Individualni farmakokinetični podatki o aktivnosti faktorja VIII po dajanju enega odmerka zdravila OBIZUR pri 5 bolnikih s pridobljeno hemofilijo. Bolniki niso krvaveli. Aktivnost faktorja VIII je bila izmerjena z enostopenjskim koagulacijskim testom.

Bolniki	Odmerek (e.)	Odmerek (e./kg)	Izhodiščna aktivnost hFVIII (%)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	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	n/v	4,2	0,75	178	1583	1686

A_{max} = največja ugotovljena aktivnost v %; AUC_{0-t} = površina pod krivuljo koncentracija-čas od časa 0 do zadnje merljive koncentracije; $AUC_{0-\infty}$ = površina pod krivuljo koncentracija-čas od časa 0 do neskončnosti; $t_{1/2}$ = končna razpolovna doba; T_{max} = čas do največje zabeležene aktivnosti v %, n/v = ni na voljo.

Povprečna hitrost obnovitve po začetnem odmerku 200 e./kg je bila $1,06 \pm 0,75$ e./ml na e./kg (razpon 0,10–2,61), izmerjena z enostopenjskim koagulacijskim testom.

Čeprav je aktivnost faktorja VIII, ki je določena s kromogenim testom običajno nižja kot aktivnost faktorja VIII, ki je določena z enostopenjskim koagulacijskim testom, je bila aktivnost faktorja VIII pri bolnikih s pridobljeno hemofilijo v klinični študiji OBI-1-301 takoj po infuziji običajno višja pri merjenju s kromogenim testom kot pa pri enostopenjskem koagulacijskem testu (glejte poglavje 4.4)

Inhibitorna protitelesa proti zdravilu OBIZUR so bila izmerjena z modifikacijo različice Nijmegen, testa Bethesda. Trije bolniki, vključeni v farmakokinetično analizo, so imeli zaznavne titre inhibitorjev proti prašičjemu faktorju VIII v izhodišču ($\geq 0,6$ enot Bethesda (BU - Bethesda Units)/ml). Trije od petih bolnikov niso imeli zaznavnih titrov inhibitorjev proti prašičjemu faktorju VIII po zdravljenju ($< 0,6$ BU/ml na osnovi zadnjega opravljenega testa), dva bolnika sta imela zaznaven titer inhibitorjev proti prašičjemu faktorju VIII ($\geq 0,6$ BU/ml).

Povprečna razpolovna doba zdravila OBIZUR pri devetih ocenljivih bolnikih, ki so krvaveli, je bila (približno) 10 ur (v razponu od 2,6 do 28,6 ur).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vendar sta se v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri opicah, ki so intravensko prejemale zdravilo OBIZUR v odmerkih 75, 225 in 750 e./kg/dan, pojavnost in resnost glomerulopatije s časom povečevala. Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri živalih v zvezi z zdravilom OBIZUR niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek
 polisorbat 80
 natrijev klorid
 kalcijev klorid dihidrat
 saharoza
 trometamolijev
 trometamolijev klorid
 natrijev citrat

Vehikel

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rekonstituiran raztopino morate uporabiti takoj, vendar najkasneje v 3 urah po rekonstituciji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Eno pakiranje zdravila OBIZUR vsebuje 1, 5 ali 10 kosov naslednjega:

- viala s praškom (steklo vrste I) z zamaškom (butilna guma prevlečena s FluroTec®) in snemno ploščico,
- napolnjena (steklo vrste I) injekcijska brizga z zamaškom (bromobutilna guma prevlečena s FluroTec® folijo na kontaktni strani), bromobutilno gumijasto zaporko konice in nastavkom Luer lock,
- pretočni komplet z vgrajeno plastično konico.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina je po rekonstituciji bistra, brezbarvna, brez delcev z vrednostjo pH med 6,8 in 7,2. Osmolalnost pufra formulacije je v razponu od 59 in 65 10 % mOsm/kg H₂O.

Rekonstituirano zdravilo pred uporabo s prostim očesom preglejte za tujke in spremembo barve. Raztopine z delci ali spremenjeno barvo ne smete uporabiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava

Preden začnete rekonstitucijo, morate pripraviti naslednje:

- izračun števila vial s praškom,
- enako število 1 ml injekcijskih brizg z vehiklom in sterilnih nastavkov za viala,
- alkoholne krpice,
- veliko, sterilno brizgo za prenos končnega volumna rekonstituiranega zdravila.

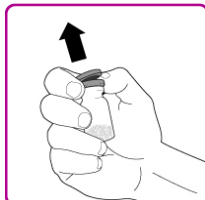
Postopki v nadaljevanju so splošne smernice za pripravo in rekonstitucijo zdravila OBIZUR. Spodnji postopek rekonstitucije ponovite za vsako vialo s praškom, ki jo boste rekonstituirali.

Rekonstitucija

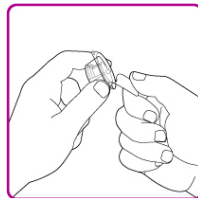
Med postopkom rekonstitucije uporabljajte aseptično tehniko.

1. Vialo s praškom zdravila OBIZUR in napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom ogrejte na sobno temperaturo.
2. Snemite plastično zaporko viala zdravila OBIZUR (**slika A**).
3. Gumijasti zamašek obrišite z alkoholno krpico (ni priložena) in počakajte, da se osuši.
4. Odlepite zaščitno folijo z ovojnine nastavka viala (**slika B**). Pazite, da se ne dotaknete (konice) priključka Luer lock na sredini nastavka viala. Nastavka viala ne jemljite iz ovojnine.
5. Ovojnino nastavka viala odložite na čisto površino tako, da je Luer lock priključek obrnjen navzgor.
6. Snemite pečatno zaporko z napolnjene injekcijske brizge z vehiklom (**slika C**).
7. Čvrsto primite ovojnino nastavka viala in na nastavek viala namestite napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom tako, da konico brizge potisnete na Luer lock priključek v središču nastavka viala, nato pa brizgo zavrtite v smeri urinih kazalcev in jo tesno privijte. Pazite, da brizge ne privijete premočno (**slika D**).
8. Odstranite plastično ovojnino (**slika E**).
9. Vialo s praškom zdravila OBIZUR postavite na čisto, ravno in trdno površino. Nastavek viala namestite na vialo s praškom zdravila OBIZUR in odločno potisnite filtracijsko konico nastavka skozi središče kroga izpostavljenega gumijastega zamaška viala s praškom zdravila OBIZUR, da se prozoren plastičen pokrovček zaskoči na vialo (**slika F**).
10. Bat potisnite navzdol in počasi injicirajte ves vehikel iz brizge v vialo s praškom zdravila OBIZUR.
11. (S krožnimi gibi) previdno zvrtničite vialo s praškom zdravila OBIZUR z nameščeno brizgo, da se ves prašek popolnoma raztopi / rekonstituira (**slika G**). Rekonstituirano raztopino pred uporabo s prostim očesom preglejte za tujke in spremembo barve. Raztopine z delci ali spremenjeno barvo ne smete uporabiti.
12. Z eno roko primite vialo in nastavek viala, z drugo roko pa čvrsto primite telo napolnjene injekcijske brizge z vehiklom in jo v nasprotni smeri urinih kazalcev odvijte z nastavka viala (**slika H**).
13. Zdravilo OBIZUR, shranjeno pri sobni temperaturi, uporabite takoj in v 3 urah po rekonstituciji.

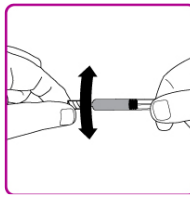
Slika A



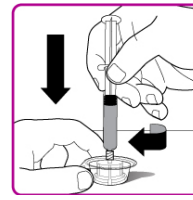
Slika B



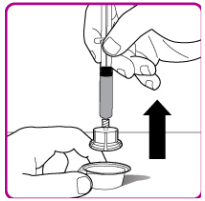
Slika C



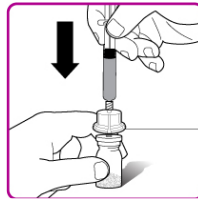
Slika D



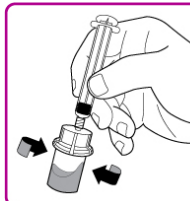
Slika E



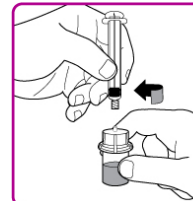
Slika F



Slika G



Slika H



Uporaba

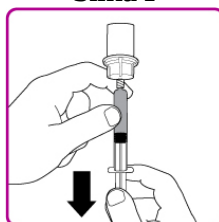
Samo za intravensko injiciranje.

- Rekonstituirano raztopino zdravila OBIZUR pred uporabo s prostim očesom preglejte za tujke in spremembo barve. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Raztopine z delci ali spremenjeno barvo ne smete uporabiti.
- Zdravila OBIZUR ne smete dajati v cevje ali vsebnik, ki vsebuje drugo zdravilo za injiciranje.

Med naslednjim postopkom dajanja uporabljajte aseptično tehniko:

1. Ko rekonstituirate vse vialo, na nastavke vialo namestite veliko brizgo, tako da konico brizge previdno potisnete na Luer lock priključek v središču nastavka za vialo in brizgo obrnite v smeri urinih kazalcev, da jo tesno privijete.
2. Vialo obrnite na glavo; iztisnite zrak iz brizge v vialo in povlecite rekonstituirano zdravilo OBIZUR v brizgo (**slika I**).
3. Veliko brizgo odvijte z nastavka vialo z vrtenjem v nasprotni smeri urinih kazalcev in ponovite postopek za vse rekonstituirane vialo zdravila OBIZUR, dokler ne zberete celotnega volumna, potrebnega za dajanje.
4. Rekonstituirano zdravilo OBIZUR dajajte intravensko s hitrostjo od 1 do 2 ml na minuto.

Slika I



7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. november 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 16. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVJE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO
PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford
MA 01757
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Avstrija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila OBIZUR na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in z vsemi ostalimi vidiki programa.

Cilj izobraževalnega programa je zmanjšati tveganja za napake pri izdajanju odmerkov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da imajo v vsaki državi članici, kjer je zdravilo OBIZUR na trgu, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali in izdajali zdravilo OBIZUR, dostop do paketa izobraževalnih gradiv oziroma ga bodo prejeli:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Vodnik za zdravstvene delavce, vključno s podrobnim izračunom števila vial za bolnike, ki tehtajo na primer 70 kg.
- Spletni videoposnetek za podrobnejšo razlago izračuna odmerka in dajanja zdravila.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za zagotovitev ustreznega spremljanja varnosti in učinkovitosti zdravila OBIZUR pri zdravljenju krvavitev pri bolnikih s pridobljeno hemofilijo, ki jo povzročajo protitelesa proti faktorju VIII, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vsako leto zagotoviti najnovejše informacije o vseh novih podatkih v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo zdravila OBIZUR.	Letno v okviru letne ponovne ocene

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

OBIZUR 500 e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
susoktokog alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vehikla po rekonstituciji vsebuje približno 500 e. (rekombinantnega) antihemofilnega faktorja VIII, iz prašičjega zaporedja, susoktokog alfa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:
polisorbat 80
natrijev klorid
kalcijev klorid dihidrat
saharoza
trometamolijev
trometamolijev klorid
natrijev citrat

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

ena, pet, deset vial
Ena, pet, deset napolnjenih injekcijskih brizg z vehiklom
En, pet, deset nastavkov za vialo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Zdravilo uporabite nemudoma, vendar najkasneje v 3 urah po rekonstituciji.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Baxalta Innovations GmbH
1221 Vienna
AVSTRIJA

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI S PRAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

OBIZUR 500 e. prašek za raztopino za injiciranje
susoktokog alfa
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za enkratno uporabo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

500 e.

6. DRUGI PODATKI

Logotip Baxalta

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vehikel za zdravilo OBIZUR
voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo. Zdravilo OBIZUR je samo za uporabo v bolnišnici in ga sme dajati le zdravstveni delavec.

OBIZUR 500 e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
susoktokog alfa

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo OBIZUR in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo OBIZUR
3. Kako dajati zdravilo OBIZUR
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila OBIZUR
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo OBIZUR in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo OBIZUR vsebuje učinkovino susoktokog alfa, ki je antihemofilni faktor VIII iz prašičjega zaporedja. Faktor VIII je potreben za strjevanje krvi in zaustavitev krvavitev. Faktor VIII pri bolnikih s pridobljeno hemofilijo ne deluje pravilno, ker imajo ti bolniki protitelesa proti lastnemu faktorju VIII, ki nevtralizirajo omenjeni faktor strjevanja krvi.

Zdravilo OBIZUR se uporablja za zdravljenje krvavitev pri bolnikih s pridobljeno hemofilijo (motnja strjevanja krvi, ki nastane zaradi pomanjkanja aktivnosti faktorja VIII kot posledica pojava protiteles). Ta protitelesa v manjši meri nevtralizirajo zdravilo OBIZUR kot humani faktor VIII.

Zdravilo OBIZUR obnovi odsotno aktivnost faktorja VIII in pripomore k strjevanju krvi na mestu krvavitve.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo OBIZUR

To zdravilo je namenjeno samo dajanju hospitaliziranim bolnikom. Zahteva klinični nadzor nad stanjem hemostaze bolnika.

Zdravila OBIZUR ne smete prejeti:

- če ste alergični na susoktokog alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na beljakovine hrčka (v zdravilu OBIZUR so lahko prisotne v sledovih zaradi postopka izdelave),
- če imate prirojeno hemofilijo A z zaviralci (CHAWI).

Če ste negotovi, se pred začetkom prejemanja posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila OBIZUR se posvetujte z zdravnikom.

Preobčutljivost

Obstaja majhna verjetnost, da bi lahko pri vas nastopila alergijska reakcija na zdravilo OBIZUR, zato morate poznati zgodnje znake alergijskih reakcij, (glede znakov in simptomov glejte poglavje 4). Če opazite katerega koli izmed teh simptomov, je treba prekiniti injiciranja. Hudi simptomi, med katere sodijo težave z dihanjem in (grozečo) izgubo zavesti, zahtevajo nujno medicinsko zdravljenje v bolnišnici.

Inhibitorji

Zdravnik bo morda preveril, če imate inhibitorna protitelesa proti prašičjemu faktorju VIII in če je prišlo do povečanja teh protiteles.

Zdravnik bo morda določil faktorja VIII v vaši krvi, da preveri, ali prejimate zadostno količino faktorja VIII. Preveril bo tudi, ali je krvavitev zadostno obvladovana.

Srčno-žilni dogodki

Posvetujte se z zdravnikom, če trenutno imate ali ste kdaj koli imeli srčno-žilno bolezen ali če imate dokazano tveganje tromboze (bolezen zaradi krvnih strdkov v normalnem ožilju), ker obstaja možnost pojava trombemboličnih bolezni v prisotnosti visokih in ohranjenih ravni faktorja VIII.

Otroci in mladostniki

Ni podatkov o uporabi zdravila OBIZUR pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo OBIZUR

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Medsebojno delovanje zdravila OBIZUR z drugimi zdravili ni znano.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo OBIZUR nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo OBIZUR vsebuje natrij

Zdravilo po pripravi vsebuje 4,6 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) na mililiter. To je enako 0,23 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Na en odmerek je treba vzeti več vial.

Če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija, se posvetujte z zdravnikom.

3. Kako dajati zdravilo OBIZUR

Zdravljenje z zdravilom OBIZUR mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju hemofilije (motenj strjevanja krvi).

Zdravnik bo izračunal vaš odmerek zdravila OBIZUR (v enotah ali e.), pri čemer bo upošteval vaše stanje in telesno maso. Pogostnost in trajanje uporabe bo odvisno od odziva vašega telesa na zdravilo OBIZUR. Običajno je nadomestno zdravljenje z zdravilom OBIZUR začasno, dokler krvavitev ne preneha ali protitelesa proti lastnemu faktorju VIII ne izginejo.

Vaš zdravnik bo spremljal vašo raven protiteles na zdravilo OBIZUR.

Priporočeni začetni odmerek je 200 e. na kilogram telesne mase z intravenskim injiciranjem.

Zdravnik bo redno meril aktivnost faktorja VIII pri vas, da bo določil naslednji odmerek in pogostnost uporabe zdravila OBIZUR.

Krvavitev se običajno odzove v prvih 24 urah, nato bo zdravnik prilagodil odmerek in trajanje uporabe zdravila OBIZUR, dokler krvavitev ne preneha.

Skupni volumen uporabljenega rekonstituiranega zdravila OBIZUR se daje s hitrostjo od 1 do 2 ml na minuto.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavi huda in nenadna alergijska reakcija, nemudoma prekinite injiciranje zdravila. Če opazite katerega koli izmed naslednjih zgodnjih simptomov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom:

- otekanje ustnic in jezika,
- pekoč občutek in zbadanje na mestu injiciranja,
- mrzlica, vročinski oblivi,
- koprivnica, generalizirano srbenje,
- glavobol, nizek krvni tlak,
- zaspanost (letargija), slabost, nemirnost,
- hiter srčni utrip, tiščanje v prsih,
- mravljinčenje, bruhanje,
- piskanje v pljučih.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko priveč kot 1 od 10 oseb):

- Pojav protiteles in povečanje števila obstoječih protiteles proti zdravilu, ki lahko vodijo do pomanjkanja učinkovitosti z nadaljnjim krvavenjem.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila OBIZUR

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, viali in napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Rekonstituirano raztopino morate uporabiti takoj, vendar najkasneje v 3 urah po popolni raztopitvi praška.

Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra in brezbarvna.

Raztopine z delci ali spremenjeno barvo ne smete uporabiti.

Ker se zdravilo uporablja med hospitalizacijo, je za pravilno shranjevanje tega zdravila pred in med uporabo ter za ustrezno odstranjevanje odgovorno bolnišnično osebje.

Ime in številka serije

Močno priporočamo, da ob vsaki uporabi zdravila OBIZUR pri bolniku zabeležite ime in številko serije zdravila, da ohranite povezavo med zdravljenjem in serijo zdravila.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo OBIZUR

- Učinkovina je susoktokog alfa (antihemofilni faktor VIII, prašičje zaporedje, izdelan s tehnologijo rekombinantne DNA). Ena viala s praškom vsebuje 500 e. susoktokoga alfa.
- Druge sestavine v prašku so polisorbit 80, natrijev klorid (glejte tudi poglavje 2), kalcijev klorid dihidrat, saharoza, trometamolijev, trometamolijev klorid, natrijev citrat
- Vehikel je 1 ml sterilizirane vode za injekcije.

Izgled zdravila OBIZUR in vsebina pakiranja

Eno pakiranje vsebuje 1, 5 ali 10 kosov naslednjega:

- steklena viala z zdravilom OBIZUR 500 e, belim, drobljivim praškom, in butilnim gumijastim zamaškom prevlečenim z FluroTec® ter snemno ploščico,
- napolnjena steklena injekcijska brizga z zamaškom iz brombutilne gume, prevlečene s folijo FluroTec® na kontaktni strani z 1 ml sterilizirane vode za injekcije z bromobutilno gumijasto zaporko konice in Luer lock nastavkom,
- pretočni komplet z vgrajeno plastično konico.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Avstrija

Proizvajalec

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

NAVODILO ZA PRIPRAVO IN UPORABO

Priprava

Preden začnete rekonstitucijo, morate pripraviti naslednje:

- izračun števila vial s praškom,
- enako število 1 ml injekcijskih brizg z vehiklom in sterilnih nastavkov za vialo,
- alkoholne krpice,
- veliko, sterilno brizgo za prenos končnega volumna rekonstituiranega zdravila.

Postopki v nadaljevanju so splošne smernice za pripravo in rekonstitucijo zdravila OBIZUR. Spodnji postopek rekonstitucije ponovite za vsako vialo s praškom, ki jo boste rekonstituirali.

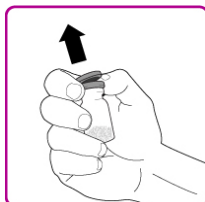
Rekonstitucija

Med postopkom rekonstitucije uporabljajte aseptično tehniko.

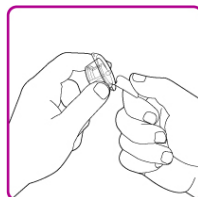
1. Vialo s praškom zdravila OBIZUR in napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom ogrejte na sobno temperaturo.
2. Snemite plastično zaporko vialo s praškom zdravila OBIZUR (**slika A**).
3. Gumijasti zamašek prebrišite z alkoholno krpico (ni priložena) in počakajte, da se osuši.
4. Odlepите zaščitno folijo z ovojnino nastavka vialo (**slika B**). Pazite, da se ne dotaknete Luer lock (konice) priključka na sredini nastavka vialo. Nastavka vialo ne jemljite iz ovojnine.
5. Ovojnino nastavka vialo odložite na čisto površino tako, da je Luer lock priključek obrnjen navzgor.
6. Snemite pečatno zaporko z napolnjene injekcijske brizge z vehiklom (**slika C**).
7. Čvrsto primite ovojnino nastavka vialo in na nastavek vialo namestite napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom tako, da konico brizge potisnete na Luer lock priključek v središču nastavka vialo, nato pa brizgo zavrtite v smeri urinih kazalcev in jo tesno privijte. Pazite, da brizge ne privijete premočno (**slika D**).
8. Odstranite plastično ovojnino (**slika E**).
9. Vialo s praškom zdravila OBIZUR postavite na čisto, ravno in trdno površino. Nastavek vialo namestite na vialo zdravila OBIZUR in odločno potisnite filtracijsko konico nastavka skozi središče kroga izpostavljenega gumijastega zamaška vialo s praškom zdravila OBIZUR, da se prozoren plastičen pokrovček zaskoči na vialo (**slika F**).

10. Bat potisnite navzdol in počasi injicirajte ves vehikel iz brizge v vialo s praškom zdravila OBIZUR.
11. (S krožnimi gibi) previdno zvrtničite vialo s praškom zdravila OBIZUR z nameščeno brizgo, da se ves prašek popolnoma raztopi / rekonstituira (**slika G**). Rekonstituirano raztopino pred uporabo s prostim očesom preglejte za tujke in spremembo barve. Raztopine z delci ali spremenjeno barvo ne smete uporabiti.
12. Z eno roko primite vialo s praškom in nastavek viala, z drugo roko pa čvrsto primite telo napolnjene injekcijske brizge z vehiklom in jo v nasprotni smeri urinih kazalcev odvijte z nastavka viala (**slika H**).
13. Zdravilo OBIZUR, shranjeno pri sobni temperaturi, uporabite nemudoma in v 3 urah po rekonstituciji.

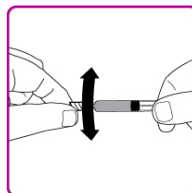
Slika A



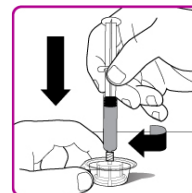
Slika B



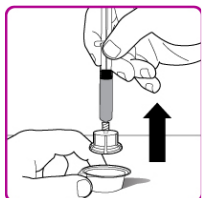
Slika C



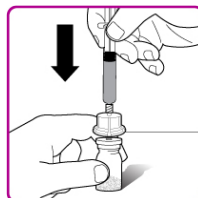
Slika D



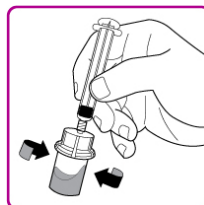
Slika E



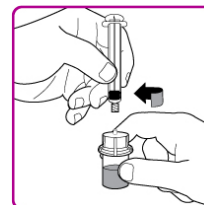
Slika F



Slika G



Slika H



Uporaba

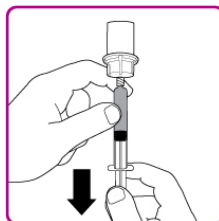
Samo za intravensko injiciranje.

- Rekonstituirano raztopino zdravila OBIZUR pred uporabo s prostim očesom preglejte za tujke in spremembo barve. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Raztopine z delci ali spremenjeno barvo ne smete uporabiti.
- Zdravila OBIZUR ne smete dajati v cevje ali vsebnik, ki vsebuje drugo zdravilo za injiciranje.

Med naslednjim postopkom dajanja uporabljajte aseptično tehniko:

1. Ko rekonstituirate vse viala, na nastavek viala namestite veliko brizgo, tako da konico brizge previdno potisnete na Luer lock priključek v središču nastavka za vialo in brizgo obrnite v smeri urinih kazalcev, da jo tesno privijete.
2. Vialo obrnite na glavo; iztisnite zrak iz brizge v vialo in povlecite rekonstituirano zdravilo OBIZUR v brizgo (**slika I**).
3. Veliko brizgo odvijte z nastavka viala z vrtenjem v nasprotni smeri urinih kazalcev in ponovite postopek za vse rekonstituirane viala zdravila OBIZUR, dokler ne zberete celotnega volumna, potrebnega za dajanje.
4. Rekonstituirano zdravilo OBIZUR dajajte intravensko s hitrostjo od 1 do 2 ml na minuto.

Slika I



Potreben začetni odmerek zdravila OBIZUR za bolnika izračunate z naslednjo enačbo:

$$\text{začetni odmerek (e./kg)} \div \text{jakost zdravila (e./vialo)} \times \text{telesna masa (kg)} = \text{število vial}$$

npr. za bolnika, težkega 70 kg, se število vial za začetni odmerek izračuna po naslednjem postopku:

$$200 \text{ e./kg} \div 500 \text{ e./vialo} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ vial}$$

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 200 e. na kilogram telesne mase z injiciranjem.

Vrsta krvavitve	Najnižja ciljna aktivnost faktorja VIII (enot na dl ali % normalne vrednosti)	Začetni odmerek (enot na kg)	Naslednji odmerek	Pogostnost in trajanje naslednjih odmerkov
Blaga do zmerna krvavitev iz površinske mišice / brez nevromuskularne kompromitiranosti in krvavitev iz sklepov	>50 %	200	Titracija naslednjih odmerkov na osnovi kliničnega odziva in za ohranjanje najmanjše ciljne aktivnosti faktorja VIII	Odmerjanje vsakih 4 do 12 ur, pogostnost se lahko prilagodi glede na klinični odziv in meritve aktivnosti faktorja VIII
Poglavitna zmerna do resna intramuskularna, retroperitonealna, gastrointestinalna, intrakranialna krvavitev	>80 %			