

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

OBIZUR 500 U prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně 500 jednotek antihemofilního faktoru VIII (rDNA) bez domény B, prasečí sekvence, susoctocogum alfa.

Po rekonstituci obsahuje přípravek OBIZUR přibližně susoctocogum alfa 500 U/ml.

Síla (U) je stanovena pomocí vyšetření koagulace jednofázovou metodou (one-stage coagulation assay, OSCA). Specifická aktivita přípravku OBIZUR je přibližně 10 000 U/mg proteinu.

OBIZUR (antihemofilní faktor VIII (rDNA), prasečí sekvence) je purifikovaný protein, který má 1448 aminokyselin a přibližnou molekulovou hmotnost 175 kDa.

Je vyráběn technologií rekombinantní DNA v ledvinových buňkách mláďat křečka (baby hamster kidney, BHK). BHK buňky se kultivují v médiu, které obsahuje fetální bovinní sérum. Výrobní postup nepoužívá lidské sérum ani přípravky z lidských proteinů a neobsahuje žádné další materiály zvířecího původu.

### Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 mg (198 mmol) sodíku na každý ml rekonstituovaného roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek je bílý.

Rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba krvácivých epizod u pacientů se získanou hemofilií způsobenou protilátkami proti faktoru VIII.

Přípravek OBIZUR je indikován k léčbě dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem OBIZUR má probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie (viz bod 4.4).

## Sledování léčby

Přípravek je určen pouze k podání v nemocnici. Vyžaduje klinický dohled nad stavem krvácení pacienta.

V průběhu léčby se doporučuje příslušné stanovení hladin faktoru VIII k určení dávky a frekvence opakovaně podávaných infuzí (viz bod 4.4). Odpověď jednotlivých pacientů na faktor VIII se může lišit, což prokazují odlišné poločasy a doby zotavení („recovery“). Dávka založená na tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s podváhou nebo nadváhou.

Zejména v případě velkých chirurgických zákroků je nezbytné důkladné sledování substituční léčby za využití koagulační analýzy (plazmatické aktivity faktoru VIII).

Při použití jednostupňového testu srážlivosti *in vitro* založeném na tromboplastinovém času (aPTT) pro stanovení aktivity faktoru VIII mohou být výsledky plazmatické aktivity faktoru VIII v krevních vzorcích pacientů významně ovlivněny jak typem reagentie pro stanovení aPTT, tak i referenčním standardem použitým v testu. Rovněž se mohou vyskytovat významné rozdíly u výsledků testů získaných pomocí jednostupňového testu srážlivosti založeného na aPTT a pomocí chromogenního testu dle Evropského lékopisu. To je důležité zejména při změně laboratoře a/nebo reagentií použitých v testu.

## Dávkování

Dávka, frekvence a délka terapie přípravkem OBIZUR závisí na místě, rozsahu a závažnosti krvácivé epizody, cílové aktivitě faktoru VIII a na klinickém stavu pacienta.

Počet podávaných jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v jednotkách (U), které jsou odvozeny z interní normy a byly kalibrovány podle stávající normy Světové zdravotnické organizace (WHO) pro přípravky s faktorem VIII.

Jedna jednotka (U) aktivity faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Doporučená počáteční dávka je 200 U na kilogram tělesné hmotnosti podávaná intravenózní injekcí (viz bod 6.6).

Požadovaná počáteční dávka přípravku OBIZUR pro pacienta se vypočítá pomocí tohoto vzorce:

$$\text{Počáteční dávka (U/kg): Síla léčivého přípravku (U/injekční lahvička)} \times \text{Tělesná hmotnost (kg)} = \text{Počet injekčních lahviček}$$

např. pro 70 kg vážícího pacienta se počet injekčních lahviček pro počáteční dávku vypočítá takto:

$$200 \text{ U/kg: } 500 \text{ U/injekční lahvička} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ injekčních lahviček}$$

Monitorujte aktivitu faktoru VIII a klinický stav 30 minut po první injekci a 3 hodiny po podání přípravku OBIZUR.

Monitorujte aktivitu faktoru VIII těsně před následujícími dávkami a 30 minut po nich. V tabulce níže naleznete doporučené cílové minimální hladiny faktoru VIII.

Doporučuje se jednofázový test srážlivosti faktoru VIII, protože byl použit při stanovení síly přípravku OBIZUR a průměrné míry „recovery“ (viz body 4.4 a 5.2).

Dávka a frekvence podání má vycházet z výsledků aktivity faktoru VIII (aby se udržela v doporučených mezích) a na dosažené klinické odpovědi.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti u pacientů se získanou hemofilií jsou omezené (viz bod 5.1).

## Počáteční fáze

Typ krvácení	Cílová minimální aktivita faktoru VIII (jednotky na dl nebo % normální hodnoty)	Počáteční dávka (jednotek na kg)	Následující dávka	Frekvence a délka trvání následného dávkování
Mírné až středně silné povrchový sval / bez neurovaskulárního postižení a krvácení do kloubu	> 50 %	200	Titrujte následující dávky na základě klinické odpovědi a k udržení cílové minimální aktivity faktoru VIII	Dávka každé 4 hodiny až 12 hodin, frekvenci lze upravit podle klinické odpovědi a naměřené aktivity faktoru VIII
Větší středně silné až silné intramuskulární, retroperitoneální, gastrointestinální, intrakraniální krvácení	> 80 %			

## Léčebná fáze

Jakmile krvácení zareaguje na léčbu, obvykle během prvních 24 hodin, pokračujte v podávání přípravku OBIZUR v dávce, která udržuje minimální aktivitu faktoru VIII na 30–40 %, dokud nebude krvácení pod kontrolou. Maximální aktivita faktoru VIII v krvi nesmí přesáhnout 200 %.

Délka léčby závisí na klinickém úsudku.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku OBIZUR u dětí a dospívajících ve věku do 18 let s vrozenou hemofilií s inhibitory nebo v případě získané hemofilie nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Intravenózní podání.

Celkový objem rekonstituovaného přípravku OBIZUR se má podávat rychlostí 1 až 2 ml za minutu.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, křeččí protein nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Dávkování

Počáteční dávkování nižší než doporučených 200 U/kg bylo spojeno s nedostatečnou účinností (viz bod 4.2).

### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

## Hypersenzitivita

Při léčbě přípravkem OBIZUR může dojít k hypersenzitivním alergickým reakcím. Léčivý přípravek obsahuje stopová množství křeččích proteinů.

Objeví-li se příznaky hypersenzitivity, pacientům je třeba doporučit, aby ihned přerušili používání tohoto léčivého přípravku a obrátili se na svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných známkách hypersenzitivních reakcí, včetně kopřivky, generalizované kopřivky, tísně na hrudi, sípotu, hypotenze a anafylaxe.

V případě šoku má být zahájena standardní léčba šoku.

## Inhibitory

Před zahájením léčby přípravkem OBIZUR je doporučeno provést test na přítomnost protilátek anti-rpFVIII. Léčbu je podle rozhodnutí lékaře možné zahájit již před obdržením výsledku tohoto testu. Léčebnou strategii je možné podložit i dalším sledováním hladin faktoru VIII. Před expozicí a po expozici přípravku OBIZUR byly detekovány inhibiční protilátky proti prasečímu faktoru VIII (měřeno pomocí modifikace Nijmegen metody Bethesda testem). Inhibiční protilátky proti přípravku OBIZUR mohou být důvodem nedostatečné účinnosti. Při výchozím stavu (před léčbou) byly zaznamenány titry inhibitorů až do výše 29 jednotek Bethesda, a přesto pacienti reagovali na přípravek OBIZUR příznivě. Doporučuje se, aby byla léčba založena na klinickém posouzení a nikoli na detekci inhibičních protilátek stanovených Bethesda testy.

U pacientů léčených přípravkem OBIZUR byly také hlášeny anamnestické reakce s nárůstem inhibitorů lidského faktoru VIII a/nebo prasečího faktoru VIII. Tyto anamnestické nárůsty mohou vyvolat nedostatečnou účinnost. Pokud máte podezření na přítomnost takovéhoto inhibičních protilátek proti přípravku OBIZUR a účinnost není dostatečná, zvažte jiné léčebné možnosti.

Klinické informace o tvorbě inhibičních protilátek vůči přípravku OBIZUR po opakovaném podání jsou nedostatečné. Proto se přípravek OBIZUR smí podávat, pouze pokud se to považuje za klinicky nezbytné. Rozsáhlá kožní purpura nevyžaduje nezbytně léčbu.

Přípravek OBIZUR je vyráběn technologií rekombinantní DNA v ledvinových buňkách mláďat křečka. Protilátky proti proteinu ledvinových buněk mláďat křečka nebyly u pacientů detekovány po expozici přípravku OBIZUR.

## Kardiovaskulární příhody

U pacientů s přítomnými kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční léčba faktorem VIII zvýšit kardiovaskulární riziko.

## Tromboembolické příhody

Vysoká a udržovaná aktivita faktoru VIII v krvi může pacienta predisponovat k tromboembolickým příhodám. Zvláštnímu riziku jsou vystaveni zejména jedinci s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním a starší osoby.

## Sledování léčby

Aktivita faktoru VIII určená pomocí chromogenního stanovení je obecně nižší než aktivita faktoru VIII určená pomocí jednofázového testu srážlivosti. Měření aktivity faktoru VIII se musí vždy provádět s použitím stejné metodiky stanovení u všech pacientů. Jednofázový test se doporučuje proto, že byl použit při stanovení síly a průměrné míry „recovery“ přípravku OBIZUR (viz body 4.2 a 5.2).

## Obsah sodíku

Přípravek OBIZUR obsahuje 4,6 mg sodíku v 1 ml rekonstituovaného roztoku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,23 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. V jedné dávce je třeba použít více injekčních lahviček.

Například u pacienta o tělesné hmotnosti 70 kg, kterému je podávána doporučená dávka 200 U/kg by bylo třeba použít 28 injekčních lahviček, což má za následek příjem 128,8 mg sodíku na jednu léčbu. To odpovídá 6,44 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravku OBIZUR s jinými léčivými přípravky.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nebyly provedeny reprodukční studie na zvířatech s přípravkem OBIZUR. Zkušenosti s podáváním přípravku OBIZUR během těhotenství a kojení nejsou k dispozici. Proto se má přípravek OBIZUR používat během těhotenství a kojení pouze, pokud je to jasně indikováno.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek OBIZUR nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu:

Jsou možné hypersenzitivní reakce nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě injekce, zimnici, zrudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, tíseň na hrudi, brnění, zvracení, sípot) a mohou se rozvinout do závažné anafylaxe (včetně šoku) (viz bod 4.4).

Pacienti se získanou hemofilií mohou vytvářet inhibiční protilátky proti prasečímu faktoru VIII. Inhibiční protilátky včetně anamnestických odpovědí mohou vyvolat nedostatečnou účinnost.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků:

Níže uvedená tabulka byla sestavena podle klasifikace orgánových systémů MedDRA (třída orgánového systému a preferovaný termín). V klinické studii podávání přípravku OBIZUR při získané hemofilii byla u 29 dospělých pacientů hodnocena bezpečnost. Devatenáct subjektů nemělo na počátku detekovatelný titr inhibičních protilátek proti prasečímu faktoru VIII (< 0,6 BU/ml). Z těchto 19 subjektů dvanáct nemělo po léčbě detekovatelný titr protilátek proti prasečímu faktoru VIII, u pěti se titr zvýšil ( $\geq 0,6$  BU/ml) a u dvou subjektů nebyly vzorky po léčbě analyzovány. U sedmi subjektů se rozvinula anamnestická reakce se vzestupem  $\geq 10$  BU hladin inhibičních protilátek proti lidskému faktoru VIII a/nebo rekombinantnímu faktoru VIII, prasečí sekvence.

Frekvence byly stanoveny podle následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Frekvence
Vyšetření	Pozitivní test na inhibiční protilátky proti prasečímu faktoru VIII (viz bod 4.4)	Časté
Poruchy imunitního systému	Anamnestická reakce	Velmi časté

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

### **4.9 Předávkování**

Účinky dávek vyšších, než jsou doporučené dávky přípravku OBIZUR, nebyly charakterizovány.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hemostatika, krevní koagulační faktory, ATC kód: B02BD14

#### Mechanismus účinku

Přípravek OBIZUR je rekombinantní faktor VIII bez domény B, prasečí sekvence (susoktogog alfa). Jedná se o glykoprotein.

Okamžitě po uvolnění do oběhu pacienta se faktor VIII váže na von Willebrandův faktor (vWF). Komplex faktor VIII/von Willebrandův faktor se skládá ze dvou molekul (faktor VIII a von Willebrandův faktor) s rozdílnými fyziologickými funkcemi. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX, a urychluje tak přeměnu faktoru X na aktivovaný faktor X, který nakonec přeměňuje protrombin na trombin. Trombin následně mění fibrinogen na fibrin a může dojít ke vzniku sraženiny.

Získaná hemofilie je vzácná porucha krvácení, při níž pacienti s normálními geny pro faktor VIII vytvářejí inhibiční protilátky namířené proti faktoru VIII. Tyto protilátky neutralizují cirkulující lidský faktor VIII a vedou tak ke vzniku nedostatku dostupného faktoru VIII. Cirkulující protilátky (inhibitory) zaměřené proti lidskému faktoru VIII mají minimální nebo žádnou zkříženou reaktivitu vůči přípravku OBIZUR.

Přípravek OBIZUR dočasně nahrazuje inhibovaný endogenní faktor VIII, který je nutný k účinné hemostáze.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku OBIZUR při léčbě závažných krvácivých epizod u pacientů se získanou hemofilií s autoimunitními inhibičními protilátkami vůči lidskému faktoru VIII byly zkoumány v prospektivní, nerandomizované, otevřené studii u 28 pacientů (18 bělochů, 6 černochů a 4 Asijci). Do této studie byli zahrnuti pacienti se život a/nebo končetinu ohrožujícím krvácením vyžadujícím hospitalizaci.

Všechny počáteční krvácivé epizody vykazovaly pozitivní odpověď na léčbu 24 hodin po podání počátečních dávek dle posouzení hlavního zkoušejícího. Za pozitivní odpověď se považovala situace, kdy krvácení ustalo nebo se zmírnilo se současným klinickým zlepšením nebo s aktivitou faktoru VIII přesahující předem danou cílovou hodnotu.

Pozitivní odpověď byla pozorována u 95 % (19/20) pacientů hodnocených po 8 hodinách a 100 % (18/18) po 16 hodinách. Kromě odpovědi na léčbu byla celková úspěšnost léčby stanovena zkoušejícím na základě jeho/její schopnosti ukončit podávání nebo snížit dávku a/nebo četnost dávkování přípravku OBIZUR. Celkem 24/28 (86 %) pacientů dosáhlo úspěšné kontroly (odeznění)

krvácivé epizody. U pacientů léčených přípravkem OBIZUR jako léčby první volby, definované jako žádné nedávné předchozí použití antihemoragických přípravků před první léčbou přípravkem OBIZUR, bylo u 16/17 (94 %) hlášen konečný úspěch léčby. U jedenácti pacientů bylo hlášeno, že jim byly před první léčbou přípravkem OBIZUR podány antihemoragické přípravky (např. rFVIIa, koncentrát aktivovaného protrombinového komplexu, kyselina tranexamová). Z těchto 11 pacientů byla léčba nakonec úspěšná u osmi (73 %).

Medián dávky na jednu injekci nutné k úspěšné léčbě primárního krvácení byl 133 U/kg a medián celkové dávky činil 1523 U/kg za medián doby 6 dní. Medián počtu infuzí za den na jednoho pacienta činil 1,76 (rozmezí: 0,2 až 5,6). Během období prvních 24 hodin činil medián celkové dávky použité v klinické studii 493 U/kg a medián počtu infuzí 3. Pokud byla po 24 hodinách nutná další léčba, činil medián celkové použité dávky ke zvládnutí krvácivé epizody 1050 U/kg a medián počtu infuzí 10,5 (medián dávky 100 U/kg).

V klinické studii přípravku OBIZUR pro získanou hemofilii byla bezpečnost hodnocena u 29 dospělých pacientů. Devatenáct subjektů nemělo na počátku detekovatelný titr inhibičních protilátek proti prasečímu faktoru VIII (< 0,6 BU/ml). Z těchto 19 subjektů dvanáct nemělo po léčbě detekovatelný titr protilátek proti prasečímu faktoru VIII, u pěti se titr zvýšil ( $\geq 0,6$  BU/ml) a u dvou subjektů nebyly vzorky po léčbě analyzovány. U sedmi subjektů se rozvinula anamnestická reakce se vzestupem  $\geq 10$  BU hladin inhibičních protilátek proti lidskému faktoru VIII a/nebo rekombinantnímu faktoru VIII, prasečí sekvence.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem OBIZUR u všech podskupin pediatrické populace při léčbě získané hemofilie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické údaje naměřené u 5 pacientů se získanou hemofilii během stavu bez krvácení jsou uvedeny v tabulce 1.

<b>Tabulka 1: Individuální farmakokinetické údaje o aktivitě faktoru VIII po podání poslední dávky přípravku OBIZUR 5 pacientům se získanou hemofilii. Pacienti se nacházeli ve stavu bez krvácení. Aktivita faktoru VIII byla měřena jednofázovým testem srážlivosti.</b>								
Pacient	Dávka (U)	Dávka (U/kg)	Výchozí aktivita 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/A	4,2	0,75	178	1583	1686

$A_{max}$  = maximální pozorovaná % aktivita;  $AUC_{0-t}$  = plocha pod křivkou koncentrace vs. čas od doby 0 do poslední měřitelné koncentrace;  $AUC_{0-\infty}$  = plocha pod křivkou koncentrace vs. čas od doby 0 extrapolovaná do nekonečna;  $t_{1/2}$  = terminální poločas;  $T_{max}$  = doba maximální pozorované % aktivity, N/A = není k dispozici.

Průměrná míra „recovery“ po počáteční dávce 200 U/kg činila  $1,06 \pm 0,75$  U/ml na U/kg (rozmezí 0,10–2,61), měřeno pomocí vyšetření koagulace jednofázovou metodou.

Přestože je aktivita faktoru VIII určena pomocí chromogenního stanovení obecně nižší než aktivita faktoru VIII určená pomocí jednofázového testu srážlivosti, měly aktivity faktoru VIII po infuzi u pacientů se získanou hemofilií v klinické studii OBI-1-301 tendenci být vyšší, pokud se stanovovaly pomocí chromogenního stanovení, než když byly stanoveny jednofázovým testem srážlivosti (viz bod 4.4).

Inhibiční protilátky proti přípravku OBIZUR se měřily pomocí modifikace Nijmegen metody testem Bethesda. U tří pacientů zařazených do farmakokinetické analýzy byl ve výchozím stavu detekovatelný titr inhibitorů proti prasečímu faktoru VIII ( $\geq 0,6$  jednotek Bethesda (BU)/ml). U tří z pěti pacientů nebyl po léčbě detekovatelný titr inhibitorů proti prasečímu faktoru VIII ( $< 0,6$  BU/ml na základě posledního hlášeného výsledku); u dvou pacientů byl detekovatelný titr inhibitorů proti prasečímu faktoru VIII ( $\geq 0,6$  BU/ml).

Průměrný poločas přípravku OBIZUR u devíti vyhodnotitelných pacientů ve stavu s krvácením činil (přibližně) 10 hodin (rozmezí 2,6 až 28,6 hodin).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti nebo toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání však měla incidence a závažnost glomerulopatie pozorované u opic, kterým byl intravenózně podán přípravek OBIZUR v dávkách 75, 225 a 750 U/kg/den, tendenci v průběhu času vzrůstat.

Reprodukční studie na zvířatech nebyly s přípravkem OBIZUR provedeny.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Prášek

Polysorbát 80

Chlorid sodný

Dihydrát chloridu vápenatého

Sacharóza

Trometamol

Trometamol-hydrochlorid

Dihydrát natrium-citrátu

#### Rozpouštědlo

Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

Rekonstituovaný roztok má být použit ihned, nejdéle však do 3 hodin po rekonstituci.



#### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení přípravku OBIZUR obsahuje 1, 5 nebo 10 kusů každé z následujících položek:

- injekční lahvičky (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž potažená folií FluroTec) a odtrhovacím uzávěrem;
- předplněné (sklo třídy I) injekční stříkačky se zátkou (bromobutylová pryž potažená folií FluroTec na kontaktní straně) a bromobutylovým pryžovým uzávěrem hrotu a adaptérem Luer lock;
- zařízení pro přenos tekutiny se zabudovaným plastovým hrotem.

#### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Po rekonstituci je roztok čirý, bezbarvý, bez částic a má pH 6,8 až 7,2. Osmolalita pufru přípravku se pohybuje v rozmezí od 59 do 65 10% mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

Před podáním je třeba rekonstituovaný léčivý přípravek vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice nebo není zabarven. Roztoky s částicemi nebo zabarvením se nesmí podávat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### Příprava

Před zahájením rekonstituce budete potřebovat následující pomůcky:

- vypočítaný počet injekčních lahviček s práškem;
- stejný počet 1ml injekčních stříkaček s rozpouštědlem a sterilních adaptérů injekční lahvičky;
- tampóny napuštěné alkoholem;
- velkou sterilní injekční stříkačku na konečný objem rekonstituovaného přípravku.

Níže uvedené postupy slouží jako obecné pokyny pro přípravu a rekonstituci přípravku OBIZUR, Následujícími pokyny pro rekonstituci se řiďte u každé injekční lahvičky s práškem určené k rekonstituci.

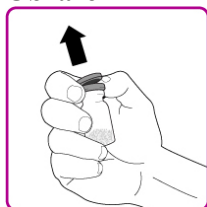
#### Rekonstituce

Během postupu rekonstituce používejte aseptickou techniku.

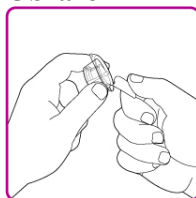
1. Vytemperujte injekční lahvičku s práškem přípravku OBIZUR a předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem na pokojovou teplotu.
2. Sejměte plastový uzávěr z injekční lahvičky s práškem přípravku OBIZUR (**obrázek A**).
3. Otřete pryžovou zátku tampónem napuštěným alkoholem (není součástí balení) a nechte před použitím oschnout.
4. Odtrhněte kryt balení adaptéru injekční lahvičky (**obrázek B**). Nedotýkejte se hrotu Luer lock ve středu adaptéru injekční lahvičky. Nevynávejte adaptér injekční lahvičky z balení.
5. Umístěte balení s adaptérem injekční lahvičky na čistý povrch tak, aby hrot Luer lock mířil vzhůru.
6. Sejměte bezpečnostní uzávěr z předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem (**obrázek C**).
7. Pevně držte balení s adaptérem injekční lahvičky a připojte předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem k adaptéru zatlačením hrotu injekční stříkačky směrem dolů na Luer lock ve středu adaptéru, a poté stříkačkou otáčejte ve směru hodinových ručiček, dokud se nezajistí. Neutahujte příliš (**obrázek D**).

8. Sundejte plastový obal (**obrázek E**).
9. Umístěte injekční lahvičku s práškem přípravku OBIZUR na čistý, rovný, tvrdý povrch. Umístěte adaptér injekční lahvičky nad injekční lahvičku s práškem přípravku OBIZUR a silně protlačte filtrační hrot adaptéru skrz střed pryžového kroužku injekční lahvičky s práškem přípravku OBIZUR, až průhledný plastový uzávěr dosedne na injekční lahvičku (**obrázek F**).
10. Stlačte píst dolů, abyste injikovali veškeré rozpouštědlo ze stříkačky do injekční lahvičky s práškem přípravku OBIZUR.
11. Opatrně kružte injekční lahvičkou s práškem přípravku OBIZUR, aniž byste vyjímali injekční stříkačku, dokud se všechen prášek zcela nerozpustí/nerekonstituuje (**obrázek G**). Rekonstituovaný roztok se má před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice. Nepoužívejte, pokud pozorujete částice nebo zbarvení.
12. Jednou rukou držte injekční lahvičku a adaptér injekční lahvičky a druhou rukou pevně uchopte tělo předplněné injekční stříkačky s rozpouštědlem a pohybem proti směru hodinových ručiček odšroubujte stříkačku z adaptéru injekční lahvičky (**obrázek H**).
13. Pokud se přípravek OBIZUR uchovává při pokojové teplotě, použijte ho ihned a nejpozději do tří hodin od rekonstituce.

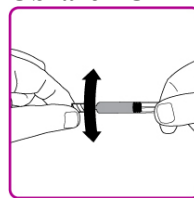
**Obrázek A**



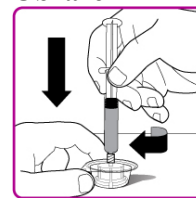
**Obrázek B**



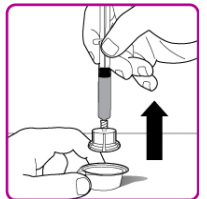
**Obrázek C**



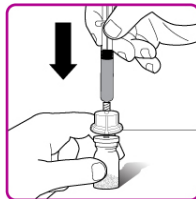
**Obrázek D**



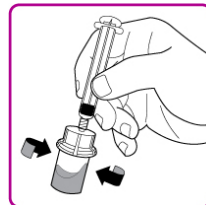
**Obrázek E**



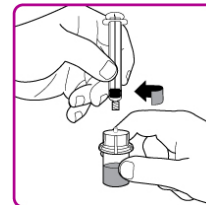
**Obrázek F**



**Obrázek G**



**Obrázek H**



## Podání

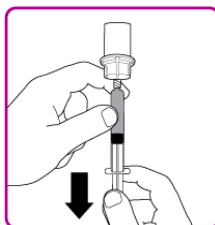
### **Pouze k intravenózní injekci.**

- Před podáním zkontrolujte rekonstituovaný roztok přípravku OBIZUR, zda neobsahuje částice nebo není zbarven. Roztok má být čirý a bezbarvý. Nepodávejte, pokud pozorujete částice nebo zbarvení.
- Nepodávejte přípravek OBIZUR stejným aplikačním setem nebo ze stejné nádoby spolu s jinými injekčními léčivými přípravky.

Za použití aseptické techniky podejte přípravek následovně:

1. Po rekonstituci všech injekčních lahviček připojte velkou injekční stříkačku k adaptéru injekční lahvičky lehkým zatlačením hrotu stříkačky dolů na Luer lock ve středu adaptéru, a poté stříkačkou otáčejte ve směru hodinových ručiček, dokud se nezajistí.
2. Obráťte injekční lahvičku dnem vzhůru, vtlačte vzduch z injekční stříkačky do lahvičky a natáhněte rekonstituovaný přípravek OBIZUR do stříkačky (**obrázek I**).
3. Odšroubujte velkou stříkačku proti směru hodinových ručiček od adaptéru injekční lahvičky a zopakujte tento postup se všemi injekčními lahvičkami rekonstituovaného přípravku OBIZUR, dokud nezískáte celkový objem určený k podání.
4. Podejte celkový objem rekonstituovaného přípravku OBIZUR intravenózně rychlostí 1 až 2 ml za minutu.

### **Obrázek I**



## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
1221 Vídeň  
RAKOUSKO

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11. listopadu 2015  
Datum posledního prodloužení registrace: 16. listopadu 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

08/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.