

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

Nazwa produktu leczniczego: OBIZUR 500 j. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Skład jakościowy i ilościowy: Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 500 jednostek pozbawionego domeny B antyhemofilowego czynnika VIII (rDNA), o sekwencji wieprzowej, susoktokogu alfa. OBIZUR po rekonstytucji zawiera około 500 j./ml susoktokogu alfa. Aktywność czynnika (j.) jest oznaczana za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania (ang. one-stage coagulation assay, OSCA). Aktywność swoista produktu leczniczego OBIZUR wynosi około 10 000 j./mg białka. Produkt leczniczy OBIZUR [antyhemofilowy czynnik VIII (rDNA), o sekwencji wieprzowej] to oczyszczone białko zbudowane z 1448 aminokwasów o przybliżonej masie cząsteczkowej 175 kDa. Jest on wytwarzany w komórkach nerki młodego chomika (ang. baby hamster kidney, BHK) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Komórki BHK są hodowane w podłożu, które zawiera płodową surowicę bydlęcą. W procesie wytwarzania nie jest stosowana surowica ludzka oraz produkty białek ludzkich ani żadne dodatkowe materiały pochodzenia zwierzęcego. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda fiolka zawiera 4,6 mg (198 mM) sodu na ml rekonstruowanego roztworu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 ChPL. **Postać farmaceutyczna:** Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek ma kolor biały. Rozpuszczalnik jest przezroczysty i bezbarwny. **Wskazania do stosowania:** Leczenie epizodów krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII. Produkt leczniczy OBIZUR jest wskazany do stosowania u dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem leczniczym OBIZUR powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii (patrz punkt 4.4 ChPL). Monitorowanie leczenia: Produkt jest przeznaczony wyłącznie do podawania szpitalnego. Wymaga on klinicznego nadzoru stanu krwawienia pacjenta. Zaleca się, aby w trakcie leczenia wykonywać odpowiednie oznaczenia poziomu czynnika VIII w celu dobrania dawki, jaka ma zostać podana, oraz częstotliwości powtarzania wlewów (patrz punkt 4.4 ChPL). Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być zróżnicowana u poszczególnych pacjentów, co przejawia się różnymi okresami półtrwania i poziomami odzysku. Dawka określona na podstawie masy ciała może wymagać skorygowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. W szczególności w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest ścisłe monitorowanie leczenia substytucyjnego za pomocą badań układu krzepnięcia (aktywność czynnika VIII w osoczu). Gdy w celu określenia aktywności czynnika VIII w próbkach krwi pacjentów stosowany jest jednostopniowy test krzepnięcia in vitro oparty na aktywowanym czasie trombotoplastyny (APTT), wówczas na wyniki aktywności czynnika VIII w osoczu w znacznym stopniu może wpływać zarówno typ odczynnika APTT oraz wzorzec użyty w teście. Ponadto według Farmakopei Europejskiej mogą występować znaczne rozbieżności między wynikami uzyskiwanymi w jednostopniowym teście krzepnięcia opartym na APTT, a wynikami uzyskiwanymi metodą chromogeniczną. Jest to szczególnie ważne w przypadku zmiany laboratorium i (lub) odczynników używanych w oznaczeniu. Dawkowanie: Dawka, częstotliwość i czas trwania terapii produktem leczniczym OBIZUR zależy od umiejscowienia, rozległości i nasilenia epizodu krwawienia, docelowej aktywności czynnika VIII, a także od stanu klinicznego pacjenta. Liczbę podawanych jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach (j.), które pochodzą od wewnętrznego wzorca skalibrowanego z aktualnym wzorcem Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organisation, WHO) dla produktów zawierających czynnik VIII. Jedna jednostka (j.) aktywności czynnika VIII jest równoważna zawartości czynnika VIII w jednym ml prawidłowego ludzkiego osocza. Zalecana dawka początkowa wynosi 200 j. na kilogram masy ciała podawana jako wstrzyknięcie dożylnie (patrz punkt 6.6 ChPL). Wymagana dawka początkowa produktu leczniczego OBIZUR u pacjenta jest obliczana przy użyciu następującego wzoru: $\text{Dawka początkowa (j./kg)} \div \text{Moc produktu leczniczego (j./fiolkę)} \times \text{Masa ciała (kg)} = \text{Liczba fiolek}$ np. w przypadku pacjenta ważącego 70 kg liczba fiolek dla dawki początkowej zostanie obliczona w następujący sposób: $200 \text{ j./kg} \div 500 \text{ j./fiolkę} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ fiolek}$. Monitorować aktywność czynnika VIII oraz stan kliniczny 30 minut po pierwszym wstrzyknięciu oraz 3 godziny po podaniu produktu leczniczego OBIZUR. Monitorować aktywność czynnika VIII bezpośrednio przed oraz 30 minut po kolejnych dawkach, zalecane docelowe minimalne aktywności czynnika VIII — patrz tabela poniżej. Zalecany jest jednostopniowy test wykrzepiania dla czynnika VIII, ponieważ stosowano go do określania mocy produktu leczniczego OBIZUR oraz średniego współczynnika odzysku (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). Dawka i częstotliwość podawania powinny opierać się na wynikach aktywności czynnika VIII (utrzymywanej w odpowiednich granicach) oraz osiągniętej odpowiedzi klinicznej. Jeśli wynik badania na przeciwciała anty-rpFVIII przed rozpoczęciem leczenia

jest ujemny, jako początkową dawkę leczniczą można zastosować dawkę mniejszą niż zalecana dawka 200 j./kg mc. Odpowiedź kliniczna powinna być ściśle monitorowana, ponieważ dawkowanie poniżej 200 j./kg mc. wiązało się z brakiem skuteczności (patrz punkt 4.4 ChPL). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z nabytą hemofilią są ograniczone (patrz punkt 5.1 ChPL).

Faza początkowa

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

Faza gojenia: Po zmniejszeniu krwawienia, zazwyczaj w ciągu 24 godzin, kontynuować podawanie produktu leczniczego OBIZUR w dawce, która utrzymuje minimalną aktywność czynnika VIII na poziomie 30–40% do momentu kontrolowania krwawienia. Maksymalna aktywność czynnika VIII we krwi nie może przekraczać 200%. Długość leczenia zależy od osądu klinicznego. **Dzieci i młodzież:** Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego OBIZUR u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z nabytą hemofilią. Dane nie są dostępne. **Sposób podawania:** Podanie dożylnie. Całkowita objętość rekonstruowanego produktu leczniczego OBIZUR powinna być podawana z szybkością od 1 do 2 ml na minutę. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną, białka chomika lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Wrodzona hemofilia A powikłana obecnością inhibitorów (ang. Congenital Haemophilia A with Inhibitors, CHAWI) (patrz punkt 5.1 ChPL). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Dawkowanie:** Początkowe dawkowanie poniżej zalecanych 200 j./kg mc. było powiązane z brakiem skuteczności (patrz punkt 4.2 ChPL). **Identyfikowalność:** W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. **Nadwrażliwość:** Podczas stosowania produktu leczniczego OBIZUR mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt leczniczy zawiera śladowe ilości białek chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja. W przypadku wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć standardowe postępowanie przeciwwstrząsowe. **Inhibitory:** Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym OBIZUR zaleca się wykonanie testu na obecność przeciwciał anty-rpFVIII. Według uznania lekarza, leczenie może zostać rozpoczęte przed otrzymaniem wyniku tego testu. Decyzje dotyczące leczenia mogą być dodatkowo wspierane poprzez monitorowanie poziomów czynnika VIII. Przeciwciała hamujące przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII (zmierzone przy użyciu modyfikacji odmiany Nijmegen testu Bethesda) wykrywano przed i po narażeniu na produkt leczniczy OBIZUR. Brak skuteczności mógł być spowodowany obecnością przeciwciał hamujących przeciwko produktowi leczniczemu OBIZUR. Gdy pacjenci pozytywnie zareagowali na produkt leczniczy OBIZUR, na poziomie wyjściowym rejestrowano miana inhibitora wynoszące do 29 jednostek Bethesda. Zaleca się, aby leczenie opierało się na osądzie klinicznym, a nie na detekcji przeciwciał hamujących za pomocą testu Bethesda. W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym OBIZUR zgłaszano również reakcje anamnestyczne charakteryzujące się zwiększeniem stężenia inhibitorów ludzkiego czynnika VIII i (lub) wieprzowego czynnika VIII. Te reakcje anamnestyczne mogą powodować brak skuteczności. Jeśli istnieje podejrzenie obecności przeciwciał hamujących przeciwko produktowi leczniczemu OBIZUR i występuje brak skuteczności, należy rozważyć inne możliwości leczenia. Brak informacji klinicznych na temat rozwoju przeciwciał hamujących przeciwko produktowi leczniczemu OBIZUR po podawaniu powtarzanym. Dlatego produkt leczniczy OBIZUR należy podawać jedynie wówczas, gdy jest to uznawane za klinicznie niezbędne. Rozległa plamica skórna nie musi wymagać leczenia. Produkt leczniczy OBIZUR jest wytwarzany w komórkach nerki młodego chomika z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA. Po narażeniu na produkt leczniczy OBIZUR nie wykrywano u pacjentów przeciwciał przeciwko białkom komórki nerki młodego chomika. **Zdarzenia sercowo-naczyniowe:** U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe. **Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe:** Wysoka i utrzymująca się aktywność czynnika VIII we krwi może predysponować do epizodów zakrzepowo-zatorowych. Szczególnie narażeni są pacjenci

z już istniejącą chorobą sercowo-naczyniową i osoby w podeszłym wieku. **Monitorowanie leczenia:** Aktywność czynnika VIII określana za pomocą testu chromogenicznego jest ogólnie niższa niż aktywność czynnika VIII określana na podstawie jednostopniowego testu wykrzepiania. Pomiar aktywności czynnika VIII u każdego pacjenta powinien być zawsze przeprowadzany przy użyciu tej samej metodologii testu. Zalecany jest test jednostopniowy, ponieważ stosowano go do określania mocy produktu leczniczego OBIZUR oraz średniego współczynnika odzysku (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). **Zawartość sodu:** Produkt leczniczy OBIZUR zawiera 4,6 mg sodu na 1 ml rekonstruowanego roztworu w każdej fiolece co odpowiada 0,23% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Na dawkę należy przyjąć wiele fiolek. Np. w przypadku pacjenta o masie ciała 70 kg, podanie zalecanej dawki 200 j./kg mc. wymagałoby użycia 28 fiolek, co odpowiada 128,8 mg sodu na zabieg. Odpowiada to 6,44% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. **Działania niepożądane:** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Możliwe są reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech) i mogą ulegać progresji do ciężkiej anafilaksji (łącznie z wstrząsem anafilaktycznym) (patrz punkt 4.4 ChPL). U pacjentów z nabytą hemofilią mogą pojawić się przeciwciała hamujące przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII. Występowanie przeciwciał hamujących, w tym reakcji anamnestycznych, może spowodować brak skuteczności. **Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych:** W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i terminami preferowanymi MedDRA. W badaniach klinicznych produktu leczniczego OBIZUR w hemofilii nabytej, pod kątem bezpieczeństwa można było ocenić 29 dorosłych pacjentów. U dziewiętnastu pacjentów na początku badania nie stwierdzono wykrywalnego miana przeciwciał przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII (<0,6 BU/ml). Spośród 19 pacjentów u dwunastu nie stwierdzono wykrywalnego miana przeciwciał przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII po leczeniu, u pięciu stwierdzono wzrost miana ($\geq 0,6$ BU/ml), u dwóch pacjentów nie analizowano próbek po leczeniu, a u siedmiu pacjentów wystąpiły reakcje anamnestyczne ze wzrostem o ≥ 10 BU miana przeciwciał hamujących przeciwko ludzkiemu czynnikowi VIII i (lub) rekombinowanemu czynnikowi VIII o sekwencji wieprzowej. Częstość zdarzeń określano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\,000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego na adres: AE.POL@takeda.com. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, 1221 Wiedeń, AUSTRIA. medinfoEMEA@takeda.com. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydane przez Komisję Europejską:** EU/1/15/1035/001-003. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Przed zastosowaniem produktu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. **Informacja o leku opracowana na podstawie ChPL zatwierdzonej:** 05/2023.