

OBIZUR



Shire Sweden

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 E
(pulver och vätska till injektionsvätska, lösning)

Blödningshämmande, blodkoagulationsfaktor VIII, porcins sekvens

Aktiv substans:

Susoktokog alfa

ATC-kod:

B02BD14

Läkemedel från Shire Sweden omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: Mars 2017 .

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Behandling av blödningsepisoder hos patienter med förvärvad hemofili som orsakas av antikroppar mot faktor VIII.

OBIZUR är avsett för vuxna.

Kontraindikationer

Kända anafylaktiska reaktioner mot den aktiva substansen, hamsterprotein eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.

Dosering

Behandling med OBIZUR ska ske under tillsyn av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Läkemedlet är endast avsett för administrering till inneliggande patient. Det kräver klinisk övervakning av patientens blödningstatus.

OBIZUR-behandlingens dos, frekvens och varaktighet beror på blödningens lokalisation, omfattning och allvarlighetsgrad, målaktivitet för faktor VIII samt på patientens kliniska tillstånd.

Antalet enheter faktor VIII som administreras uttrycks i enheter (E) som härleds från en intern standard som har kalibrerats med aktuell WHO-standard för faktor VIII-produkter.

En enhet (E) faktor VIII-aktivitet är likvärdigt med den mängd faktor VIII som finns i en ml normal human plasma.

Rekommenderad startdos är 200 E per kilogram kroppsvikt, givet som intravenös injektion (se Hantering, hållbarhet och förvaring).

Erforderlig startdos av OBIZUR för en patient beräknas med följande formel:

$$\text{Startdos (E/kg)} \div \left(\frac{\text{läkemedlets styrka (E/injektionsflaska)}}{\text{kroppsvikt (kg)}} \right) = \text{antal injektionsflaskor}$$

Exempel: För en patient som väger 70 kg beräknas antalet injektionsflaskor för en första dos enligt följande:

$$200 \text{ E/kg} \div \left(\frac{500 \text{ E/injektionsflaska}}{70 \text{ kg}} \right) = 28 \text{ injektionsflaskor}$$

Kontrollera faktor VIII-aktiviteten och det kliniska tillståndet 30 minuter efter den första injektionen samt 3 timmar efter administrering av OBIZUR.

Kontrollera faktor VIII-aktiviteten omedelbart före och 30 minuter efter påfyllnadsdos. Dalvärden för rekommenderad målaktivitet av faktor VIII finns i tabellen nedan.

Enstegskoagulationsanalysen för faktor VIII rekommenderas eftersom den har använts för att fastställa potensen för OBIZUR och den genomsnittliga återhämtningshastigheten (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Dosen och administreringsfrekvensen ska baseras på mätning av faktor VIII-aktiviteten (som ska hållas inom rekommenderade gränsvärden) och på uppnådd klinisk respons.

Effektivitets- och säkerhetsdata från patienter med förvärvad hemofili är begränsade (se Farmakodynamik).

Initial fas

Typ av blödning	Dalvärden för målaktivitet för faktor VIII (enheter per dl eller % av normalvärde t)	Startdos (enheter per kg)	Påfyllnadsdos	Frekvens och varaktighet för påföljande dosering
Mild till måttlig blödning från ytlig muskel/ingen neurovaskulär komplikation eller ledblödning	> 50 %	200	Titrera påföljande doser baserat på klinisk respons och för att upprätthålla dalvärdet för målaktiviteten för faktor VIII	Dosera var fjärde till 12:e timme. Frekvensen kan justeras baserat på klinisk respons och uppmätt faktor VIII-aktivitet
Större måttlig till svår intramuskulär, retroperitone	> 80 %			

Typ av blödning	Dalvärden för målaktivitet för faktor VIII (enheter per dl eller % av normalvärdet)	Startdos (enheter per kg)	Påfyllnadsdos	Frekvens och varaktighet för påföljande dosering
al, gastrointestinal, intrakraniell blödning				

Läkningsfas

Fortsätt med OBIZUR med en dos som håller dalvärdet för FVIII-aktiviteten på 30-40 % så snart blödningen har svarat, oftast inom de första 24 timmarna, tills blödningen är under kontroll. Den maximala FVIII-aktivitet i blodet får inte överstiga 200 %.

Behandlingslängden beror på klinisk bedömning.

Pediatrik population

Användning på barn och ungdomar under 18 år med medfödd eller i sällsynta fall förvärvad hemofili är för närvarande inte godkänd.

Administreringsätt

Intravenös användning.

Hela volymen av rekonstituerad OBIZUR ska administreras med en hastighet på 1 till 2 ml per minut.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i Hantering, hållbarhet och förvaring.

Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Allergiska överkänslighetsreaktioner kan förekomma med OBIZUR. Läkemedlet innehåller spår av hamsterprotein.

Vid symptom på överkänslighet ska patienterna instrueras att omedelbart sluta använda läkemedlet och kontakta läkare.

Patienterna ska informeras om tidiga tecken på överkänslighetsreaktioner, bland annat utslag, generaliserad urtikaria, tryck över bröstet, väsande andning, hypotoni och anafylaxi.

Vid chocktillstånd ska medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Utveckling av hämmande antikroppar

Hämmande antikroppar mot porcin faktor VIII (uppmätta med en modifiering av Nijmegen-variationen av Bethesda-analysen) har upptäckts före och efter exponering för OBIZUR. Hämmande titrer på upp till 29 Bethesda-enheter har registrerats vid baslinjen, men ändå har patienterna svarat positivt på OBIZUR. Det rekommenderas att behandlingen baseras på klinisk bedömning

och inte på detektion av hämmande antikroppar genom Bethesda-analys.

Det saknas klinisk information om utvecklingen av hämmande antikroppar mot OBIZUR efter upprepad administrering. Därför får OBIZUR administreras endast när det bedöms vara kliniskt nödvändigt. Utbredda hudblödningar behöver eventuellt inte behandlas.

OBIZUR framställts av njurceller från hamsterungar genom rekombinant DNA-teknik. Antikroppar mot protein från hamsterungars njurceller har inte upptäckts hos patienter efter exponering för OBIZUR.

Höga och bestående aktivitetsnivåer av faktor VIII i blodet kan vara predisponerande för tromboemboliska händelser. För patienter med befintlig kardiovaskulär sjukdom och äldre är risken särskilt hög.

Om venkateter måste användas bör risken för kateterrelaterade komplikationer, till exempel trombos på kateterstället, tas i beaktande.

Den faktor VIII-aktivitet som fastställs genom kromogenanalys är i allmänhet lägre än den faktor VIII-aktivitet som fastställs genom enstegskoagulationsanalys. Därför bör mätningen av faktor VIII-aktivitet för en enskild patient alltid utföras med samma analysmetod. Enstegsanalysen rekommenderas eftersom den har använts för att fastställa potensen och den genomsnittliga återhämtningshastigheten för OBIZUR (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik)

Namn och satsnummer

Det rekommenderas bestämt att varje gång OBIZUR administreras till en patient ska läkemedlets namn och satsnummer noteras för att en koppling mellan patienten och läkemedlets satsnummer ska kunna upprätthållas.

Natriuminnehåll

Varje injektionsflaska innehåller 4,4 mg (198 mmol) natrium per ml rekonstituerad lösning.

Detta måste tas i beaktande för patienter som ordinerats saltfattig kost.

Interaktioner

Inga interaktioner mellan OBIZUR och andra läkemedelsprodukter har rapporterats.

Graviditet

Kategori B:2.

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med OBIZUR. Det finns ingen erfarenhet av användning av OBIZUR under graviditet. Därför bör OBIZUR endast användas under graviditet om det är tydligt indikerat.

Amning

Grupp IVa.

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med OBIZUR. Det finns ingen erfarenhet av användning av OBIZUR under amning. Därför bör OBIZUR endast användas under amning om det är tydligt indikerat.

Trafik

OBIZUR har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen:

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (däribland kärlödem, brännande och stickande känsla vid injektionsstället, frossa, vallningar, generaliserad urtikaria, huvudvärk, utslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, sveda, uppkastning, visslande andningsljud) är möjliga och kan utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock) (se Varningar och försiktighet).

Patienter med förvärvad hemofili kan utveckla hämmande antikroppar mot porcin faktor VIII.

Tabell med biverkningar:

I nedanstående tabell presenteras efter klassificering av organsystem enligt MedDRA (på nivån SOC och godkänd term). 29 vuxna patienter gick att utvärdera i den kliniska prövningen av OBIZUR mot förvärvad hemofili.

Frekvenserna har utvärderats enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Godkänd MedDRA-term	Frekvens
Undersökningar	Positivt test av hämmande antikroppar mot porcin faktor VIII (se Varningar och försiktighet)	Vanlig

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Effekterna av högre doser av OBIZUR än de rekommenderade har inte karaktäriserats.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

OBIZUR är en rekombinant, porcin sekvens av faktor VIII med B-domänen borttagen (susoctocog alfa). Det är ett glykoprotein. Omedelbart efter frisättning i patientens cirkulation binds faktor VIII till von Willebrand-faktor (vWF). Faktor VIII/von Willebrand-faktorkomplexet består av två molekyler (faktor VIII och

von Willebrand-faktor) med olika fysiologiska funktioner. Aktiverad faktor VIII agerar som en kofaktor för aktiverad faktor IX och snabbar på omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X, vilket i slutänden omvandlar protrombin till trombin. Trombin omvandlar sedan fibrinogen till fibrin och en koagel kan bildas.

Förvärvad hemofili är en sällsynt blödningssjukdom vid vilken patienter med normala faktor VIII-gener utvecklar hämmande antikroppar mot faktor VIII. Dessa autoantikroppar neutraliserar cirkulerande human faktor VIII och skapar därmed brist på tillgänglig faktor VIII. Cirkulerande antikroppar (hämmare) mot human faktor VIII har minimal eller ingen korsreaktivitet med OBIZUR.

OBIZUR ersätter tillfälligt den hämmade endogena faktor VIII som behövs för effektiv hemostas.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effektiviteten hos OBIZUR för behandling av allvarliga blödningsepisoder hos patienter med förvärvad hemofili med autoimmuna hämmande antikroppar mot human faktor VIII har undersökts i en prospektiv, icke randomiserad prövning med öppen etikett på 28 patienter (18 vita, 6 svarta och 4 asiater). Prövningen omfattade patienter med livs- och/eller lemhotande blödning som krävde sjukhusinläggning.

Alla initiala blödningsepisoder svarade positivt på behandlingen 24 timmar efter den första doseringen enligt huvudprövarens utvärdering. En positiv respons var stoppad eller minskad blödning, med klinisk förbättring eller med en faktor VIII-aktivitet över ett i förväg fastställt mål.

Positiv respons observerades hos 95 % (19/20) av patienter vid utvärdering efter 8 timmar och 100 % (18/18) efter 16 timmar. Utöver behandlingssvar fastställdes den övergripande framgången med behandlingen av prövaren baserat på dennes möjlighet att sätta ut eller minska dosen och/eller doseringsfrekvensen av OBIZUR. Sammanlagt 24/28 (86 %) nådde framgångsrik kontroll (lösning) av den initiala blödningsepisoden. Av de patienter som behandlades med OBIZUR som första behandling, definierat som ingen omedelbart tidigare användning av medel mot blödning före den första behandlingen med OBIZUR, rapporterades slutgiltig behandlingsframgång för 16/17 (94 %). Elva patienter rapporterades ha fått läkemedel mot blödning (t.ex. rFVIIa, aktiverat protrombinkomplexkoncentrat, tranexamsyra) före den första behandlingen med OBIZUR. Av dessa 11 patienter lyckades behandlingen av åtta (73 %).

Mediandosen per injektion för framgångsrik behandling av den primära blödningen var 133 E/kg och den totala mediandosen var 1523 E/kg under i median 6 dagar. Medianantalet dagliga infusioner per patient var 1,76 (intervall: 0,2 till 5,6). Under det första dygnet användes en total mediandos på 493 E/kg i den kliniska studien med i median 3 infusioner. När behandling krävdes efter 24 timmar användes en total mediandos på 1050 E/kg med i median 10,5 infusioner (mediandos 100 E/kg) för att kontrollera en blödningsepisod.

Övriga upplysningar

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för OBIZUR för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av förvärvad hemofili (information om pediatrik användning finns i Dosering).

Detta läkemedel har godkänts i enligt reglerna om "godkännande i undantagsfall". Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

Farmakokinetik

Farmakokinetiska data från 5 patienter med förvärvad hemofili i ett tillstånd utan blödning presenteras i tabell 1.

Tabell 1: Individuella farmakokinetiska data för faktor VIII-aktivitet efter administrering av den sista dosen OBIZUR till 5 patienter med förvärvad hemofili. Patienterna var i ett tillstånd utan blödning. Faktor VIII-aktivitet uppmättes genom enstegskoagulationsanalys.

Patient	Dos (E)	Dos (E/kg)	hFVIII-aktivitet vid baslinjen (%)	t½ (h)	Tmax (h)	Amax (%)	AUC _{0-t} (%·t)	AUC _{0-∞} (%·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	-	4,2	0,75	178	1583	1686

A_{\max} = högsta observerade aktivitet i %; AUC_{0-t} = area under koncentrationstidskurvan från tidpunkt 0 till sista mätbara koncentration; $AUC_{0-\infty}$ = area under koncentrationstidskurvan från

tidpunkt 0 extrapolerad till oändligheten; $t_{1/2}$ = slutlig halveringstid; T_{\max} = tidpunkt för högsta observerade aktivitet i %. - = uppgift saknas.

Den genomsnittliga återhämtningshastigheten efter den första dosen på 200 E/kg var $1,06 \pm 0,75$ E/ml per E/kg (intervall 0,10–2,61), uppmätt med enstegskoagulationsanalys.

Den faktor VIII-aktivitet som fastställs genom kromogenanalys är i allmänhet lägre än den faktor VIII-aktivitet som fastställs genom enstegskoagulationsanalys. Men i den kliniska studien OBI-1-301 tenderade faktor VIII-aktiviteten hos patienter med förvärvad hemofili att vara högre vid användning av kromogenanalysen än enstegskoagulationsanalysen (se Varningar och försiktighet).

Hämmande antikroppar mot OBIZUR mättes med en modifiering av Nijmegen-variationen av Bethesda-analysmetoden. Tre patienter som ingick i farmakokinetikanalysen hade en detekterbar titer av anti-porcin faktor VIII-hämmare vid baslinjen ($\geq 0,6$ Bethesda-enheter (BE)/ml). Tre av de fem patienterna hade inga detekterbara titrer av anti-porcin faktor VIII efter behandlingen ($< 0,6$ BE/ml baserat på det sista rapporterade resultatet), två patienter hade en detekterbar titer av anti-porcin faktor VIII ($\geq 0,6$ BE/ml).

Den genomsnittliga halveringstiden för OBIZUR hos nio patienter som gick att utvärdera i blödande tillstånd var (cirka) 10 timmar (intervall från 2,6 till 28,6 timmar).

Prekliniska uppgifter

Icke-kliniska data visade inga särskilda risker för människor baserat på sedvanliga studier av säkerhetsfarmakologi eller upprepade dostoxicitet. Vid upprepade dostoxicitetsstudier tenderade emellertid den observerade incidensen av och allvarlighetsgraden på glomerulopati hos apor som fått intravenösa administreringar av OBIZUR med doserna 75, 225 och 750 E/kg/dag att öka med tiden. Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med OBIZUR.

Innehåll

Varje injektionsflaska med pulver innehåller nominellt 500 enheter antihemofilifaktor VIII med B-domänen borttagen, (rekombinant), porcin sekvens, susoctocog alfa, 4,4 mg (198 mmol) natrium per ml rekonstituerad lösning, polysorbat 80, natriumklorid, kalciumkloriddihydrat, sackaros, tris-bas, tris-HCl, trinatriumcitratdihydrat, sterilt vatten för injektionsvätskor. OBIZUR innehåller cirka 500 E/ml susoctocog alfa efter rekonstitution. Potensen (E) har fastställts med användning av enstegskoagulationsanalys (OSCA). OBIZURS specifika aktivitet är cirka 10 000 E/mg protein. OBIZUR (antihemofilifaktor VIII (rekombinant), porcin sekvens) är ett renat protein som innehåller 1 448 aminosyror med en molekylmassa på cirka 175 kDa. Det framställts i njurceller från hamsterungar (BHK) genom rekombinant DNA-teknik (rDNA). Dessa BHK-celler odlas i ett medium som innehåller serum från bovina foster. Tillverkningsprocessen är fri från humant serum och humana proteinprodukter och innehåller inte några ytterligare material av animaliskt ursprung.

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Beredd lösning ska användas omedelbart, men senast 3 timmar efter beredning.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Efter beredningen är lösningen klar, färglös, fri från partiklar och har ett pH-värde på 6,8 till 7,2. Formuleringens buffert har en osmolalitet mellan 59 och 65 10 % mOsm/kg H₂O.

Beredd läkemedelsprodukt ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar före administrering. Lösning som innehåller partiklar eller är missfärgad får inte administreras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 E pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

1 x 1 styck inj.-fl. + förfylld spruta (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare

5 x 1 styck injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

10 x 1 styck inj.-fl. + förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*