

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OBIZUR 500 E Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält nominell 500 Einheiten rekombinanten Antihämophiliefaktor VIII, porcine Sequenz ohne B-Domäne, Susoctocog alfa.

OBIZUR enthält etwa 500 E/ml Susoctocog alfa nach der Rekonstitution.

Die Aktivität (E) wird unter Verwendung des Einstufen-Gerinnungstests (OSCA) bestimmt. Die spezifische Aktivität von OBIZUR beträgt ungefähr 10.000 E/mg Protein.

OBIZUR (rekombinanter Antihämophiliefaktor VIII, porcine Sequenz) ist ein gereinigtes aus 1448 Aminosäuren bestehendes Protein mit einer ungefähren Molekülmasse von 175 kDa. Es wird in Nierenzellen von Babyhamstern (BHK) mittels rekombinanter DNA-Technologie (rDNA) hergestellt. Die BHK-Zellen werden in Medien kultiviert, die fetales Kälberserum (FKS) enthalten. Beim Herstellungsprozess werden weder humanes Serum noch humane Proteinprodukte sowie keine zusätzlichen von Tieren stammende Materialien verwendet.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 4,4 mg (198 mM) Natrium je ml rekonstituierter Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß.

Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Blutungsepisoden bei Patienten mit erworbener Hämophilie, die durch Antikörper gegen den Faktor VIII verursacht wird.

OBIZUR ist für Erwachsene indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit OBIZUR sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Hämophilie überwacht werden.

Dieses Produkt darf ausschließlich bei stationärer Behandlung eingesetzt werden. Der Blutungszustand des Patienten muss klinisch überwacht werden.

Dosierung

Dosis, Häufigkeit und Dauer der Therapie mit OBIZUR richten sich nach dem Ort, Ausmaß und Schweregrad der Blutungsepisode, der Ziel-Faktor VIII-Aktivität sowie dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Anzahl der verabreichten Faktor-VIII-Einheiten wird in Einheiten (E) angegeben, die von einem internen Standard, der mit dem aktuellen WHO-Standard für Faktor-VIII-Produkte abgeglichen wurde, abgeleitet sind.

Eine Einheit (E) Faktor-VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem ml normalem menschlichem Plasma.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 200 E je Kilogramm Körpergewicht bei Verabreichung durch intravenöse Injektion (siehe Abschnitt 6.6).

Die erforderliche OBIZUR-Anfangsdosis für einen Patienten wird mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Anfangsdosis (E/kg)} \div \text{Produktstärke (E/Durchstechflasche)} \times \text{Körpergewicht (kg)} = \text{Anzahl der Durchstechflaschen}$$

Beispielsweise errechnet sich die Anzahl der Durchstechflaschen für die Anfangsdosis für einen 70 kg schweren Patienten wie folgt:

$$200 \text{ E/kg} \div 500 \text{ E/Durchstechflasche} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ Durchstechflaschen}$$

Überwachen Sie die Faktor-VIII-Aktivität und den klinischen Zustand 30 Minuten nach der ersten Injektion und 3 Stunden nach der Verabreichung von OBIZUR.

Überwachen Sie die Faktor-VIII-Aktivität direkt vor und 30 Minuten nach jeder Nachfolgedosis.

Empfohlene Ziel-Faktor-VIII-Aktivitäten sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt.

Der Einstufen-Gerinnungstest für Faktor VIII wird empfohlen, da er bei der Bestimmung der Aktivität und durchschnittlichen Wiederfindungsrate von OBIZUR verwendet wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die Dosis und Häufigkeit der Verabreichung sollten auf den Ergebnissen der Faktor-VIII-Aktivität (diese sollte innerhalb der empfohlenen Grenzen gehalten werden) und der erreichten klinischen Reaktion basieren.

Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit erworbener Hämophilie sind nur begrenzt vorhanden (siehe Abschnitt 5.1).

Anfangsphase

| Art der Blutung | Ziel-Faktor-VIII-Aktivität (Einheiten je dl oder % des Normalen) | Anfangsdosis (Einheiten je kg) | Nachfolgende Dosis | Häufigkeit und Dauer der nachfolgenden Dosierung |
|--|--|--------------------------------|--|--|
| Leichte bis mäßige oberflächliche Muskelblutung / keine neurovaskuläre Beeinträchtigung bzw. Gelenkblutung | > 50 % | 200 | Titrieren Sie nachfolgende Dosen in Abhängigkeit von der klinischen Reaktion und zur Beibehaltung der Ziel-Faktor-VIII-Aktivität | Dosis alle 4 bis 12 Stunden; die Häufigkeit kann je nach klinischer Reaktion und gemessener Faktor-VIII-Aktivität angepasst werden |
| Größere mäßige bis schwere intramuskuläre, retroperitoneale, gastrointestinale, intrakranielle Blutung | > 80 % | | | |

Heilungsphase

Sobald die Blutung anspricht - normalerweise innerhalb der ersten 24 Stunden -, die OBIZUR-Behandlung mit einer Dosis fortsetzen, die die FVIII-Aktivität bei 30-40 % hält, bis die Blutung kontrolliert ist. Die maximale Plasma-FVIII-Aktivität darf 200 % nicht übersteigen.

Die Länge der Behandlung hängt von der klinischen Beurteilung ab.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit angeborener oder in seltenen Fällen erworbener Hämophilie ist derzeit nicht zugelassen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Das Gesamtvolumen an rekonstituiertem OBIZUR sollte mit einer Rate von 1 bis 2 ml pro Minute verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte anaphylaktische Reaktionen gegen den Wirkstoff, Hamsterprotein oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Im Zusammenhang mit OBIZUR sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Das Arzneimittel enthält Spuren von Hamsterproteinen.

Wenn Symptome von Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort abzubrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten entsprechend unterwiesen werden, um die ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion wie Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie zu erkennen.

Im Falle eines Schocks ist eine Schocktherapie nach aktuellem medizinischem Standard durchzuführen.

Entwicklung von hemmenden Antikörpern

Hemmende Antikörper gegen den porcinen Faktor VIII (gemessen mithilfe der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Tests) wurden vor und nach der Verabreichung von OBIZUR festgestellt. Inhibitor-Titer von bis zu 29 Bethesda-Einheiten wurden bei Baseline berichtet, auch wenn die Patienten positiv auf OBIZUR ansprachen. Es wird empfohlen, dass die Behandlung in Abhängigkeit von der klinischen Beurteilung erfolgt und nicht basierend auf der Feststellung von hemmenden Antikörpern in einem Bethesda-Test.

Es gibt keine klinischen Daten zur Entwicklung hemmender Antikörper gegen OBIZUR bei wiederholter Gabe. Deshalb sollte OBIZUR nur verabreicht werden, wenn es als klinisch erforderlich angesehen wird. Größere kutane Purpura erfordern normalerweise keine Behandlung.

OBIZUR wird in Nierenzellen von Babyhamstern (BHK) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt. Antikörper gegen Proteine in Nierenzellen von Babyhamstern wurden bei den Patienten nach der Verabreichung von OBIZUR nicht festgestellt.

Eine hohe und anhaltende Faktor-VIII-Aktivität im Blut kann thromboembolische Ereignisse begünstigen. Ein besonderes Risiko besteht für Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Krankheiten und ältere Menschen.

Wenn ein Venenkatheter erforderlich ist, muss das Risiko katheterbedingter Komplikationen wie Thrombose an der Katheterstelle beachtet werden.

Die durch Chromogen-Test festgestellte Faktor-VIII-Aktivität ist im Allgemeinen niedriger als die durch Einstufen-Gerinnungstest festgestellte Faktor-VIII-Aktivität. Die Messung der Faktor-VIII-Aktivität sollte bei einem Patienten immer auf derselben Untersuchungsmethode basieren. Der Einstufen-Gerinnungstest wird empfohlen, da er bei der Bestimmung der Aktivität und durchschnittlichen Wiederfindungsrate von OBIZUR verwendet wurde (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Name und Chargennummer

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von OBIZUR den Namen und die Chargennummer des Produkts zu dokumentieren, damit jederzeit ein Zusammenhang zwischen Patient und Arzneimittelcharge hergestellt werden kann.

Natriumgehalt

Jede Durchstechflasche enthält 4,4 mg (198 mM) Natrium je ml rekonstituierter Lösung. Dies ist bei Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten, zu beachten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen von OBIZUR mit anderen Arzneimitteln bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mit OBIZUR wurden keine Tierstudien zur Reproduktion durchgeführt. Es gibt keine Erfahrungswerte zur Verwendung von OBIZUR während Schwangerschaft und Stillzeit. Daher darf OBIZUR während der Schwangerschaft und der Stillzeit nur angewendet werden, wenn es unbedingt indiziert ist.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

OBIZUR hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen und stechender Schmerz an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Quaddeln, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Giemen) sind möglich, die zur schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) progredieren können (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit erworbener Hämophilie können hemmende Antikörper gegen porcinen Faktor VIII entwickeln.

Tabellarische Aufstellung von Nebenwirkungen:

In nachstehender Tabelle sind die Nebenwirkungen nach der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) auf der Ebene der bevorzugten Bezeichnungen zusammengefasst. In einer klinischen Studie mit OBIZUR zu erworbener Hämophilie waren 29 erwachsene Patienten in Bezug auf Sicherheit auswertbar.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde nach den folgenden Kriterien angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| System-Organklasse | Bevorzugte MedDRA-Bezeichnung | Häufigkeit |
|--------------------|---|------------|
| Untersuchungen | Positiver Test auf hemmende Antikörper gegen porcinen Faktor VIII (siehe Abschnitt 4.4) | Häufig |

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Wirkungen von Dosierungen von OBIZUR, die über den empfohlenen Dosierungen liegen, wurden nicht beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktor VIII, porcine Sequenz.
ATC-Code: B02BD14

Wirkmechanismus

OBIZUR ist eine rekombinante porcine Sequenz des Faktor VIII ohne B-Domäne (Susoctocog alfa). Es ist ein Glykoprotein.

Sofort nachdem es in den Kreislauf des Patienten gelangt, bindet sich der Faktor VIII an den von-Willebrand-Faktor (vWF). Der Komplex aus Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Aktivierter Faktor VIII beschleunigt zusammen mit aktiviertem Faktor IX die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X, welcher schließlich Prothrombin in Thrombin umwandelt. Thrombin wiederum wandelt Fibrinogen zu Fibrin um, wodurch eine Gerinnselbildung erfolgen kann.

Die erworbene Hämophilie ist eine seltene Gerinnungsstörung, bei der Patienten mit normalen Faktor-VIII-Genen hemmende Autoantikörper gegen Faktor VIII entwickeln. Diese Autoantikörper neutralisieren den zirkulierenden humanen Faktor VIII und führen so zu einem Mangel an verfügbarem Faktor VIII. Zirkulierende Antikörper (Inhibitoren) gegen den humanen Faktor VIII zeigen minimale oder keine Kreuzreaktion gegen OBIZUR. OBIZUR ersetzt zeitweise den gehemmten endogenen Faktor VIII, der für eine effektive Hämostase benötigt wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OBIZUR für die Behandlung von schweren Blutungsepisoden bei Patienten mit erworbener Hämophilie mit Autoantikörpern gegen den humanen Faktor VIII wurde in einer prospektiven, nicht randomisierten, offenen Studie mit 28 Patienten (18 Weißen, 6 Schwarzen und 4 Asiaten) untersucht. Die Studie umfasste Patienten mit leib- und lebensbedrohenden Blutungen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten.

Bei sämtlichen anfänglichen Blutungsepisoden zeigte sich 24 Stunden nach der ersten Dosierung eine positive Reaktion auf die Behandlung, wie vom Hauptprüfarzt festgestellt wurde. Als positive Reaktion galt, wenn die Blutung gestoppt oder verringert wurde und eine klinische Verbesserung oder eine Faktor-VIII-Aktivität über einem vorher festgelegten Wert auftrat.

Eine positive Reaktion wurde bei 95 % (19/20) der Patienten nach 8 Stunden und bei 100 % (18/18) nach 16 Stunden beobachtet. Zusätzlich zur Reaktion auf die Behandlung wurde der Gesamterfolg der Behandlung bestimmt; dafür bewerteten die Forscher, ob OBIZUR abgesetzt oder die Dosis bzw. Anwendungshäufigkeit reduziert werden konnte. Bei insgesamt 24/28 (86 %) konnte die ursprüngliche Blutungsepisode erfolgreich kontrolliert (eingedämmt) werden. Bei den Patienten, die OBIZUR als Erstlinientherapie erhielten, d. h. keine direkt der ersten Behandlung mit OBIZUR vorausgehende Verabreichung von Antihämorrhagika, wurde bei 16/17 (94 %) schlussendlich ein Erfolg der Behandlung berichtet. Elf Patienten hatten vor der ersten Behandlung mit OBIZUR Antihämorrhagika (z. B. rFVIIa, aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat, Tranexamsäure) erhalten. Von diesen 11 Patienten war die Behandlung bei acht Patienten (73 %) schlussendlich erfolgreich.

Die durchschnittliche Dosis je Injektion zur erfolgreichen Behandlung der ersten Blutung betrug 133 E/kg; die mittlere Dosis für eine durchschnittliche Zeit von 6 Tagen beträgt 1523 E/kg. Die durchschnittliche Anzahl Infusionen pro Tag und Patient war 1,76 (Bereich: 0,2 bis 5,6). In den ersten 24 Stunden wurde eine durchschnittliche Gesamtdosis von 493 E/kg mit durchschnittlich 3 Infusionen bei der klinischen Studie verwendet. Falls eine Behandlung über diese 24 Stunden hinaus erforderlich war, wurde eine durchschnittliche Gesamtdosis von 1050 E/kg mit durchschnittlich 10,5 Infusionen (durchschnittliche Dosis 100 E/kg) zur Kontrolle einer Blutungsepisode eingesetzt.

Weitere Informationen

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für OBIZUR eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von erworbener Hämophilie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Daten von 5 Patienten mit erworbener Hämophilie in einem Zustand ohne Blutung werden in Tabelle 1 aufgeführt.

| Tabelle 1: Individuelle pharmakokinetische Daten für die Faktor-VIII-Aktivität nach der Verabreichung der letzten Dosis OBIZUR von 5 Patienten mit erworbener Hämophilie. Die Patienten bluteten zu diesem Zeitpunkt nicht. Die Faktor-VIII-Aktivität wurde durch einen Einstufen-Gerinnungstest gemessen. | | | | | | | | |
|---|-----------|--------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Studien-teilnehmer | Dosis (E) | Dosis (E/kg) | Ausgangsaktivität des humanen FVIII (%) | t _{1/2} (h) | T _{max} (h) | A _{max} (%) | 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 | N/V | 4,2 | 0,75 | 178 | 1583 | 1686 |

A_{max} = maximale beobachtete prozentuale Aktivität; AUC_{0-t} = Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis zur letzten messbaren Konzentration; AUC_{0-∞} = Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis unendlich extrapoliert; t_{1/2} = terminale Halbwertszeit; T_{max} = Zeitpunkt der maximalen beobachteten prozentualen Aktivität, N/V = nicht vorhanden.

Die durchschnittliche Wiederfindungsrate nach der anfänglichen Dosis von 200 E/kg betrug $1,06 \pm 0,75$ E/ml je E/kg (Bereich 0,10-2,61) gemessen durch einstufigen Koagulations-Assay.

Auch wenn die durch Chromogen-Test festgestellte Faktor-VIII-Aktivität im Allgemeinen niedriger ist als die durch Einstufen-Gerinnungstest bestimmte, waren die Faktor-VIII-Aktivitäten nach der Infusion bei den Patienten mit erworbener Hämophilie in der klinischen Studie OBI-1-301 tendenziell höher, wenn sie mit Chromogen-Test festgestellt wurden, als bei Bestimmung durch Einstufen-Gerinnungstest (siehe Abschnitt 4.4).

Hemmende Antikörper gegen OBIZUR wurden mithilfe der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Tests gemessen. Drei Patienten, für die die pharmakokinetische Analyse durchgeführt wurde, hatten zu Beginn einen nachweisbaren anti-porcinen Faktor-VIII-Inhibitor-Titer ($\geq 0,6$ Bethesda-Einheiten (BE)/ml). Drei der fünf Patienten hatten keinen nachweisbaren anti-porcinen Faktor-VIII-Titer nach der Behandlung ($< 0,6$ BE/ml basierend auf dem letzten berichteten Ergebnis); zwei Patienten hatte einen nachweisbaren anti-porcinen Faktor-VIII-Titer ($\geq 0,6$ BE/ml).

Die mittlere Halbwertszeit von OBIZUR bei neun auswertbaren Studienteilnehmern mit Blutungen betrug (ca.) 10 Stunden (im Bereich von 2,6 bis 28,6 Stunden).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie oder Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe stiegen jedoch Häufigkeit und Schwere von Glomerulopathien bei Affen, denen OBIZUR mit Dosen von 75, 225 und 750 E/kg/Tag intravenös verabreicht wurde, mit der Zeit an.

Mit OBIZUR wurden keine Tierstudien zur Reproduktion durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Polysorbat 80

Natriumchlorid

Calciumchlorid-Dihydrat

Saccharose

TRIS

Tris HCl

tri-Natriumcitrat-Dihydrat

Lösungsmittel

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Die rekonstituierte Lösung sollte unverzüglich oder spätestens 3 Stunden nach Rekonstitution verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung OBIZUR enthält 1, 5 oder 10 der folgenden Gegenstände

- Pulver-Durchstechflaschen (Typ I-Glas) mit Stopfen (Butylgummi) und Schnappverschluss
- Fertigspritzen (Typ I-Glas) mit Stopfen (Butylgummi), Gummi-Verschlusskappe und Luer-Lock-Adapter
- Flüssigkeitstransfervorrichtung mit integriertem Kunststoffdorn

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos, frei von Partikeln und hat einen pH von 6,8 bis 7,2. Die Osmolalität des Puffers der Zusammensetzung beträgt 59 bis 65 10 % mOsm/kg H₂O.

Rekonstituiertes Arzneimittel vor der Verabreichung durch Augenschein auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Lösungen mit Partikeln oder Verfärbungen dürfen nicht verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Vorbereitung

Sie benötigen Folgendes vor der Rekonstitution:

- Berechnete Anzahl Durchstechflaschen mit Pulver.
- Gleiche Anzahl 1-ml-Lösungsmittelspritzen und sterile Flaschenadapter
- Alkoholtupfer
- Große sterile Spritze zur Aufnahme des Gesamtvolumens an rekonstituiertem Produkt

Die unten angegebenen Verfahren sind allgemeine Leitlinien zur Vorbereitung und Rekonstitution von OBIZUR. Wiederholen Sie die folgenden Rekonstitutionsanweisungen für jede Durchstechflasche mit Pulver, die rekonstituiert wird.

Rekonstitution

Achten Sie während der Rekonstitution auf eine aseptische Arbeitsweise.

1. Bringen Sie die Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver und die Fertigspritze mit Lösungsmittel auf Raumtemperatur.
2. Entfernen Sie die Kunststoffkappe von der Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver (**Abb. A**).
3. Wischen Sie den Gummi-Stopfen mit einem Alkoholtupfer (nicht im Lieferumfang enthalten) ab und lassen Sie ihn vor der Verwendung trocknen.
4. Ziehen Sie die Abdeckung der Flaschenadapter-Packung ab (**Abb. B**). Berühren Sie den Luer-Lock (Spitze) in der Mitte des Flaschenadapters nicht. Nehmen Sie den Flaschenadapter nicht aus der Packung.
5. Legen Sie die Flaschenadapter-Packung so auf eine saubere Oberfläche, dass der Luer-Lock nach oben zeigt.
6. Brechen Sie die manipulationssichere Kappe der Fertigspritze mit Lösungsmittel ab (**Abb. C**).
7. Halten Sie die Flaschenadapter-Packung fest und verbinden Sie die Fertigspritze mit Lösungsmittel mit dem Flaschenadapter, indem Sie die Spitze der Spritze nach unten auf den Luer-Lock in der Mitte des Flaschenadapters drücken und dann im Uhrzeigersinn drehen, bis die Spritze fest sitzt. Nicht zu sehr festziehen (**Abb. D**).
8. Entfernen Sie die Plastikpackung (**Abb. E**).
9. Legen Sie die Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver auf eine saubere, flache und harte Oberfläche. Halten Sie den Flaschenadapter über die Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver. Drücken Sie den Filterdorn des Flaschenadapters durch die Mitte des Gummikreises in der Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver, bis die durchsichtige Plastikkappe in der Durchstechflasche einrastet (**Abb. F**).
10. Drücken Sie den Kolben herunter, um langsam das komplette Lösungsmittel von der Spritze in die Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver zu überführen.
11. Bewegen Sie die Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver vorsichtig im Kreis, ohne die Spritze zu entfernen, bis das komplette Pulver vollständig aufgelöst/rekonstituiert ist (**Abb. G**). Die rekonstituierte Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel überprüft werden. Verwenden Sie sie nicht, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.
12. Halten Sie mit einer Hand die Durchstechflasche und den Flaschenadapter fest; greifen Sie mit der anderen Hand fest den Zylinder der Fertigspritze mit Lösungsmittel und schrauben Sie die Spritze im Gegenuhrzeigersinn vom Flaschenadapter ab (**Abb. H**).

13. Verbrauchen Sie OBIZUR unverzüglich oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution, wenn es bei Raumtemperatur gelagert wird.

Abb. A

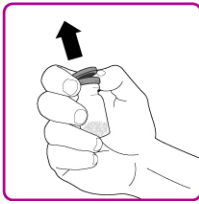


Abb. B

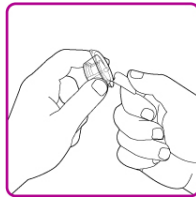


Abb. C

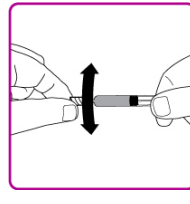


Abb. D

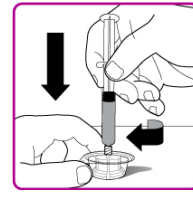


Abb. E

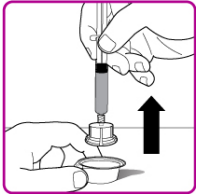


Abb. F

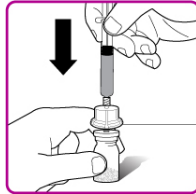


Abb. G

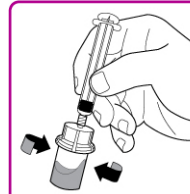


Abb. H



Anwendung

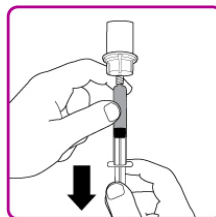
Nur für intravenöse Injektion!

- Prüfen Sie die rekonstituierte OBIZUR-Lösung vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen. Die Lösung sollte klar und farblos sein. Verwenden Sie sie nicht, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.
- Verwenden Sie für OBIZUR nicht den gleichen Schlauch oder Behälter wie für andere Arzneimitteln zur Injektion.

Achten Sie auf eine aseptische Arbeitsweise und verabreichen Sie das Produkt wie folgt:

1. Verbinden Sie nach der Rekonstitution sämtlicher Durchstechflaschen eine große Spritze mit dem Flaschenadapter, indem Sie die Spitze der Spritze vorsichtig nach unten auf den Luer-Lock in der Mitte des Flaschenadapters drücken und dann im Uhrzeigersinn drehen, bis die Spritze fest sitzt.
2. Drehen Sie die Durchstechflasche um; drücken Sie die Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche und ziehen Sie das rekonstituierte OBIZUR in die Spritze auf (**Abb. I**).

Abb. I



3. Schrauben Sie die große Spritze im Gegenuhrzeigersinn vom Flaschenadapter ab. Wiederholen Sie diesen Vorgang für sämtliche Durchstechflaschen mit rekonstituiertem OBIZUR, bis das gesamte zu verabreichende Volumen erreicht ist.
4. Verabreichen Sie das rekonstituierte OBIZUR intravenös mit einer Rate von 1 bis 2 ml pro Minute.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. November 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Rentschler Biopharma Inc.
27 Maple Street
Milford
MA 01757
VEREINIGTE STAATEN

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
ÖSTERREICH

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von OBIZUR in den einzelnen Mitgliedsstaaten wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Fortbildungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und alle weiteren Aspekte des Programms, mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Durch das Fortbildungsprogramm sollen die Risiken von Dosierungsfehlern minimiert werden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem OBIZUR vermarktet wird, das medizinische Fachpersonal, das OBIZUR voraussichtlich verschreiben und dosieren wird, Zugang zum folgenden Fortbildungspack hat bzw. das folgende Fortbildungspack erhält:

- Fortbildungsmaterial für Ärzte

Das Fortbildungsmaterial für Ärzte sollte Folgendes enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal

Das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal soll die folgenden Kernpunkte umfassen:

- Broschüre für medizinisches Fachpersonal, einschließlich einer detaillierten Berechnung der Anzahl Durchstechflaschen am Beispiel eines Patienten mit einem Gewicht von 70 kg
- Ein Online-Video zur genaueren Erklärung der erforderlichen Berechnung und Verabreichung des Arzneimittels

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

| Beschreibung | Fällig am |
|--|--|
| Sammlung und Analyse unmittelbarer und langfristiger Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit aller Patienten mit erworbener Hämophilie, die mit OBIZUR behandelt werden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss ein Überwachungsprogramm / eine Registrierung nach vereinbartem Protokoll und für unbestimmte Zeit durchführen. | Jährlich im Rahmen des jährlichen Bewertungsberichts |

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OBIZUR 500 E Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Susoctocog alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml Lösung enthält etwa 500 E mit Antihämophiliefaktor VIII (rekombinant), porcine Sequenz,
Susoctocog alfa nach Rekonstitution.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Polysorbat 80

Natriumchlorid

Calciumchlorid-Dihydrat

Saccharose

TRIS

Tris HCl

tri-Natriumcitrat-Dihydrat

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Eine, fünf, zehn Durchstechflaschen

Eine, fünf, zehn Fertigspritzen mit Lösungsmittel

Ein, fünf, zehn Flaschenadapter

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Sofort oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verbrauchen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Wien

Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1035/001

EU/1/15/1035/002

EU/1/15/1035/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE FÜR DAS PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

OBIZUR 500 E Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Susoctocog alfa
IV

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Injektion zum einmaligen Gebrauch.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 E

6. WEITERE ANGABEN

Baxalta Logo

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER FERTIGSPRITZE FÜR DAS LÖSUNGSMITTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für OBIZUR
Wasser für Injektionszwecke.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

OBIZUR 500 E Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Susoctocog alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist OBIZUR und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von OBIZUR beachten?
3. Wie ist OBIZUR anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist OBIZUR aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist OBIZUR und wofür wird es angewendet?

OBIZUR enthält den Wirkstoff Susoctocog alfa, Antihämophiliefaktor VIII, porcine Sequenz. Der Faktor VIII ist notwendig, damit das Blut gerinnen kann und Blutungen gestoppt werden. Bei Patienten mit erworbener Hämophilie arbeitet FVIII nicht richtig, weil der Patient Antikörper gegen seinen eigenen Faktor VIII entwickelt hat, welche den Blutgerinnungsfaktor neutralisieren.

OBIZUR wird für die Behandlung von Blutungsepisoden bei Erwachsenen mit erworbener Hämophilie (einer Blutungsstörung, die durch Mangel an Faktor-VIII-Aktivität aufgrund von Antikörperentwicklung bedingt ist) eingesetzt. Diese Antikörper haben einen geringeren neutralisierenden Effekt gegen OBIZUR als gegen den humanen Faktor VIII.

OBIZUR stellt die fehlende Faktor-VIII-Aktivität wieder her und unterstützt die Blutgerinnung am Ort der Blutung.

2. Was sollten sie vor der anwendung von OBIZUR beachten?

Dieses Produkt darf ausschließlich bei stationärer Behandlung eingesetzt werden. Der Blutungszustand des Patienten muss klinisch überwacht werden.

OBIZUR darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Susoctocog alfa oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Hamsterproteine (im Herstellungsprozess anfallende Spuren können in OBIZUR vorhanden sein)

Sprechen Sie im Zweifelsfall mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie OBIZUR anwenden.

Es gibt das seltene Risiko einer allergischen Reaktion gegen OBIZUR. Sie sollten die ersten Anzeichen einer allergischen Reaktion (Anzeichen und Symptome siehe Abschnitt 4) erkennen können. Wenn eines dieser Symptome auftritt, sollte die Injektion abgebrochen werden. Heftige Symptome, einschließlich Atembeschwerden und (Beinahe-)Ohnmacht, erfordern eine prompte Notfallbehandlung.

Patienten, die hemmende Antikörper gegen OBIZUR entwickeln

Ihr Arzt kann prüfen, ob Sie hemmende Antikörper gegen den porcinen Faktor VIII haben. Ihr Arzt wird Ihre Faktor-VIII-Aktivität im Blut prüfen, um festzustellen, ob Ihnen genügend Faktor VIII verabreicht wird.

Ihr Arzt wird auch prüfen, ob die Blutung angemessen kontrolliert wird.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit an einer kardiovaskulären Krankheit litten oder bei Ihnen ein bekanntes Risiko für eine Thrombose (Krankheiten aufgrund von Blutgerinnseln im normalen Gefäßsystem) vorliegt, da das Risiko der Entstehung von thromboembolischen Krankheiten bei hohen und anhaltenden Faktor-VIII-Spiegeln nicht ausgeschlossen werden kann.

Name und Chargennummer

Es wird dringend empfohlen, dass das medizinische Fachpersonal bei jeder Verabreichung von OBIZUR den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels notiert, um eine Verbindung zwischen Ihrer Behandlung und der Charge des Arzneimittels zu dokumentieren.

Kinder und Jugendliche

OBIZUR ist derzeit für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zugelassen, bei denen erworbene Hämophilie selten auftritt.

Anwendung von OBIZUR zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Es sind keine Wechselwirkungen von OBIZUR mit anderen Arzneimitteln bekannt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

OBIZUR hat keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

OBIZUR enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 4,4 mg Natrium pro Milliliter nach der Rekonstitution.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine natriumarme Diät einhalten.

3. Wie ist OBIZUR anzuwenden?

Die Behandlung mit OBIZUR wird von einem Arzt durchgeführt, der Erfahrung mit der Behandlung von Hämophilie-Patienten (Blutungsstörungen) hat.

Ihr Arzt berechnet Ihre Dosis OBIZUR (in Einheiten oder E) in Abhängigkeit Ihres Zustands und Körpergewichts. Die Häufigkeit und Dauer der Verabreichung hängen davon ab, wie gut OBIZUR bei Ihnen anschlägt. Normalerweise ist die Ersatztherapie mit OBIZUR eine zeitlich begrenzte Behandlung, bis die Blutung behoben oder die Antikörper gegen Ihren eigenen Faktor VIII entfernt sind.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 200 E je Kilogramm Körpergewicht bei Verabreichung durch intravenöse Injektion.

Ihr Arzt wird Ihre Faktor-VIII-Aktivität regelmäßig messen, um über eine Nachfolgedosis und die Häufigkeit der Verabreichung von OBIZUR zu entscheiden.

Die Blutung spricht normalerweise innerhalb der ersten 24 Stunden an; Ihr Arzt wird die Dosis und Dauer der Verabreichung von OBIZUR anpassen, bis die Blutung stoppt.

Das Gesamtvolumen an rekonstituiertem OBIZUR sollte mit einer Rate von 1 bis 2 ml pro Minute verabreicht werden.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Wenden Sie sich bei Fragen an das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie eine größere Menge von OBIZUR angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie OBIZUR immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Wenn Sie mehr OBIZUR verwendet haben als empfohlen, informieren Sie so bald wie möglich Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von OBIZUR vergessen haben

Verwenden Sie nicht die doppelte Menge ein an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine Dosis vergessen haben und nicht wissen, wie Sie dies ausgleichen sollen.

Wenn Sie die Anwendung von OBIZUR abbrechen

Beenden Sie die Anwendung von OBIZUR nicht, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn schwere und plötzliche allergische Reaktionen auftreten, muss die Injektion sofort gestoppt werden. Informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden ersten Anzeichen beobachten:

- Schwellung der Lippen und Zunge
- Brennen und stechender Schmerz an der Injektionsstelle
- Schüttelfrost, Hitzegefühl
- Quaddeln, generalisiertes Jucken
- Kopfschmerz, niedriger Blutdruck
- Lethargie, Krankheit, Unruhe
- Schneller Herzschlag, Engegefühl in der Brust
- Kribbeln, Erbrechen
- Giemen

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Entwicklung von Antikörpern gegen dieses Arzneimittel

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist OBIZUR aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton, der Durchstechflasche und der Fertigspritze nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Verwenden Sie die rekonstituierte Lösung unverzüglich oder spätestens 3 Stunden nach vollständiger Auflösung des Pulvers.

Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar und farblos sein.
Verwenden Sie sie nicht, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der packung und weitere informationen

Was OBIZUR enthält

- Der Wirkstoff ist: Susoctocog alfa (Antihämophiliefaktor VIII, porcine Sequenz, hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie). Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 500 E Susoctocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile im Pulver sind: Polysorbat 80, Natriumchlorid (siehe auch Abschnitt 2), Calciumchlorid-Dihydrat, Saccharose, TRIS, Tris HCl, tri-Natriumcitrat-Dihydrat
- Das Lösungsmittel ist 1 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.

Wie OBIZUR aussieht und Inhalt der Packung

Eine Packung enthält 1, 5 oder 10 der folgenden Gegenstände:

- Glas-Durchstechflasche mit OBIZUR 500 E weißes körniges Pulver mit Gummi-Stopfen und Schnappverschluss
- Fertigspritze mit 1 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke mit Gummi-Verschlusskappe und Luer-Lock-Adapter
- Flüssigkeitstransfervorrichtung mit integriertem Kunststoffdorn

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Österreich
Tel.: +44(0)1256 894 959
E-Mail: medinfoEMEA@shire.com

Hersteller

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Österreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> und auf den Internetseiten <Name der nationalen Behörde (Link)> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

ANWEISUNGEN FÜR VORBEREITUNG UND VERABREICHUNG

Vorbereitung

Sie benötigen Folgendes vor der Rekonstitution:

- Berechnete Anzahl Durchstechflaschen mit Pulver
- Gleiche Anzahl 1-ml-Lösungsmittelspritzen und sterile Flaschenadapter
- Alkoholtupfer
- Große sterile Spritze zur Aufnahme des Gesamtvolumens an rekonstituiertem Produkt

Die unten angegebenen Verfahren sind allgemeine Leitlinien zur Vorbereitung und Rekonstitution von OBIZUR. Wiederholen Sie die folgenden Rekonstitutionsanweisungen für jede Durchstechflasche mit Pulver, die rekonstituiert wird.

Rekonstitution

Achten Sie während der Rekonstitution auf eine aseptische Arbeitsweise.

1. Bringen Sie die Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver und die Fertigspritze mit Lösungsmittel auf Raumtemperatur.
2. Entfernen Sie die Kunststoffkappe von der Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver (**Abb. A**).
3. Wischen Sie den Gummi-Stopfen mit einem Alkoholtupfer (nicht im Lieferumfang enthalten) ab und lassen Sie ihn vor der Verwendung trocknen.
4. Ziehen Sie die Abdeckung der Flaschenadapter-Packung ab (**Abb. B**). Berühren Sie den Luer-Lock (Spitze) in der Mitte des Flaschenadapters nicht. Nehmen Sie den Flaschenadapter nicht aus der Packung.
5. Legen Sie die Flaschenadapter-Packung so auf eine saubere Oberfläche, dass der Luer-Lock nach oben zeigt.
6. Brechen Sie die manipulationssichere Kappe der Fertigspritze mit Lösungsmittel ab (**Abb. C**).
7. Halten Sie die Flaschenadapter-Packung fest und verbinden Sie die Fertigspritze mit Lösungsmittel mit dem Flaschenadapter, indem Sie die Spitze der Spritze nach unten auf den Luer-Lock in der Mitte des Flaschenadapters drücken und dann im Uhrzeigersinn drehen, bis die Spritze fest sitzt. Nicht zu sehr festziehen (**Abb. D**).
8. Entfernen Sie die Plastikpackung (**Abb. E**).
9. Legen Sie die Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver auf eine saubere, flache und harte Oberfläche. Halten Sie den Flaschenadapter über die Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver. Drücken Sie den Filterdorn des Flaschenadapters durch die Mitte des Gummikreises in der Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver, bis die durchsichtige Plastikcappe in der Durchstechflasche einrastet (**Abb. F**).
10. Drücken Sie den Kolben herunter, um langsam das komplette Lösungsmittel von der Spritze in die Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver zu überführen.
11. Bewegen Sie die Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver vorsichtig im Kreis, ohne die Spritze zu entfernen, bis das komplette Pulver vollständig aufgelöst/rekonstituiert ist (**Abb. G**). Die rekonstituierte Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel überprüft werden. Verwenden Sie sie nicht, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.
12. Halten Sie mit einer Hand die Durchstechflasche mit Pulver und den Flaschenadapter fest; greifen Sie mit der anderen Hand fest den Zylinder der Fertigspritze mit Lösungsmittel und schrauben Sie die Spritze im Gegenuhrzeigersinn vom Flaschenadapter ab (**Abb. H**).
13. Verbrauchen Sie OBIZUR unverzüglich oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution, wenn es bei Raumtemperatur gelagert wird.

Abb. A

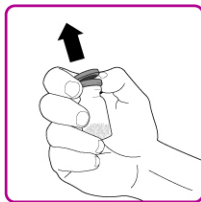


Abb. B

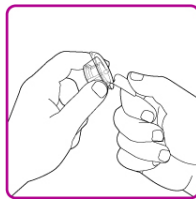


Abb. C

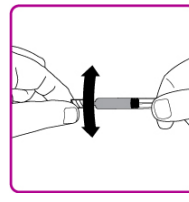


Abb. D

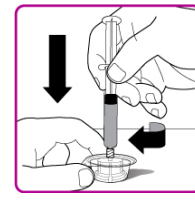


Abb. E

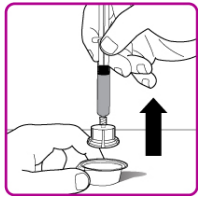


Abb. F

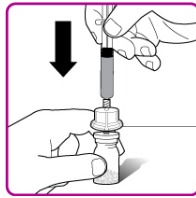


Abb. G

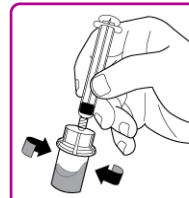


Abb. H



Anwendung

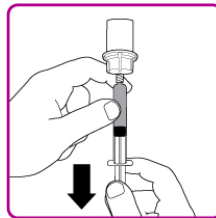
Nur für intravenöse Injektion!

- Prüfen Sie die rekonstituierte OBIZUR-Lösung vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen. Die Lösung sollte klar und farblos sein. Verwenden Sie sie nicht, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.
- Verwenden Sie für OBIZUR nicht den gleichen Schlauch oder Behälter wie für andere Arzneimitteln zur Injektion.

Achten Sie auf eine aseptische Arbeitsweise und verabreichen Sie das Produkt wie folgt:

1. Verbinden Sie nach der Rekonstitution sämtlicher Durchstechflaschen eine große Spritze mit dem Flaschenadapter, indem Sie die Spitze der Spritze vorsichtig nach unten auf den Luer-Lock in der Mitte des Flaschenadapters drücken und dann im Uhrzeigersinn drehen, bis die Spritze fest sitzt.
2. Drehen Sie die Durchstechflasche um; drücken Sie die Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche und ziehen Sie das rekonstituierte OBIZUR in die Spritze auf (**Abb. I**).

Abb. I



3. Schrauben Sie die große Spritze im Gegenuhrzeigersinn vom Flaschenadapter ab. Wiederholen Sie diesen Vorgang für sämtliche Durchstechflaschen mit rekonstituiertem OBIZUR, bis das gesamte zu verabreichende Volumen erreicht ist.
4. Verabreichen Sie das rekonstituierte OBIZUR intravenös mit einer Rate von 1 bis 2 ml pro Minute.

Die erforderliche OBIZUR-Anfangsdosis für einen Patienten wird mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Anfangsdosis (E/kg)} \div \text{Produktstärke (E/Durchstechflasche)} \times \text{Körpergewicht (kg)} = \text{Anzahl der Durchstechflaschen}$$

Beispielsweise errechnet sich die Anzahl der Durchstechflaschen für die Anfangsdosis für einen 70 kg schweren Patienten wie folgt:

$$200 \text{ E/kg} \div 500 \text{ E/Durchstechflasche} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ Durchstechflaschen}$$

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 200 E je Kilogramm Körpergewicht bei Verabreichung durch Injektion.

| Art der Blutung | Ziel-Faktor-VIII-Aktivität (Einheiten je dl oder % des Normalen) | Anfangsdosis (Einheiten je kg) | Nachfolgende Dosis | Häufigkeit und Dauer der nachfolgenden Dosierung |
|---|---|---|--|---|
| Leichte bis mäßige oberflächliche Muskelblutung / keine neurovaskuläre Beeinträchtigung bzw. Gelenkblutung | > 50 % | 200 | Titrieren Sie nachfolgende Dosen in Abhängigkeit von der klinischen Reaktion und zur Beibehaltung der Ziel-Faktor-VIII- Aktivität | Dosis alle 4 bis 12 Stunden; die Häufigkeit kann je nach klinischer Reaktion und gemessener Faktor-VIII- Aktivität angepasst werden |
| Größere mäßige bis schwere intramuskuläre, retroperitoneale, gastrointestinale, intrakranielle Blutung | > 80 % | | | |