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 Puder enthält nominell 500 Einheiten Antihämophiliefaktor VIII (rDNA), 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 (Antihämophiliefaktor VIII (rDNA), 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 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 stammenden Materialien verwendet.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 4,6 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 wird bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit OBIZUR sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Hämophilie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Überwachung der Behandlung

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

Während des Behandlungsverlaufs wird eine angemessene Bestimmung des Faktor-VIII-Spiegels empfohlen, um die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Wiederholungsinfusionen anzupassen (siehe Abschnitt 4.4). Einzelne Patienten zeigen möglicherweise unterschiedliche Reaktionen auf den Faktor VIII mit verschiedenen Halbwertszeiten und Recovery. Die auf dem Körpergewicht basierende Dosis muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten möglicherweise angepasst werden.

Insbesondere bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine sorgfältige Überwachung der Substitutionstherapie anhand einer Gerinnungsanalyse (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) unverzichtbar.

Bei Verwendung eines *in vitro* Thromboplastinzeit (aPTT)-basierten Einstufen-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität in den Blutproben der Patienten können die Ergebnisse für die Faktor-VIII-Aktivität signifikant sowohl von der Art des aPTT-Reagenz als auch von dem im Test verwendeten Referenzstandard beeinflusst werden. Zudem können signifikante Unterschiede zwischen den Testergebnissen bestehen, die durch einen aPTT-basierten Einstufen-Gerinnungstest und den Chromogen-Test gemäß dem Europäischen Arzneibuch ermittelt werden. Dies ist insbesondere beim Wechsel des Labors und/oder der im Assay verwendeten Reagenzien von Bedeutung.

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 Standard für Faktor-VIII-Produkte der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 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:

Anfangsdosis (E/kg) ÷ Stärke des Arzneimittels (E/Durchstechflasche) × Körpergewicht (kg) = Anzahl der Durchstechflaschen

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

200 E/kg ÷ 500 E/Durchstechflasche × 70 kg = 28 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 Recovery 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.

Wenn der Test auf Anti-rpFVIII-Antikörper vor Behandlungsbeginn negativ ist, kann eine niedrigere Dosis als die empfohlenen 200 E/kg als Anfangsdosis verwendet werden. Das klinische Ansprechen sollte engmaschig überwacht werden, da eine Dosierung unter 200 E/kg mit mangelnder Wirksamkeit in Verbindung gebracht wurde (siehe Abschnitt 4.4).

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

Anfangsphase

<table>
<tr><th>Art der Blutung</th><th>Ziel-Faktor-VIII-Aktivität (Einheiten je dl oder % des Normalen)</th><th>Anfangsdosis (Einheiten je kg)</th><th>Nachfolgende Dosis</th><th>Häufigkeit und Dauer der nachfolgenden Dosierung</th></tr>
<tr><td>Leichte bis mäßige oberflächliche Muskelblutung / keine neurovaskuläre Beeinträchtigung bzw. Gelenkblutung</td><td>> 50 %</td><td rowspan="2">200</td><td rowspan="2">Titrieren Sie nachfolgende Dosen in Abhängigkeit von der klinischen Reaktion und zur Beibehaltung der Ziel-Faktor-VIII-Aktivität</td><td rowspan="2">Dosis alle 4 bis 12 Stunden ; die Häufigkeit kann je nach klinischer Reaktion und gemessener Faktor-VIII-Aktivität angepasst werden</td></tr>
<tr><td>Größere mäßige bis schwere intramuskuläre, retroperitoneale, gastrointestinale, intrakranielle Blutung</td><td>> 80 %</td></tr>
</table>

Heilungsphase

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

Die Länge der Behandlung hängt von der klinischen Beurteilung ab.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von OBIZUR bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit erworbener Hämophilie ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Hamsterprotein oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Angeborene Hämophilie A mit Inhibitoren (CHAWI) (siehe Abschnitt 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dosierung

Eine initiale Dosierung unterhalb der empfohlenen 200 E/kg wurde mit mangelnder Wirksamkeit in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.2).

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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.

Inhibitoren

Es wird empfohlen, vor Einleitung der Behandlung mit OBIZUR einen Test auf hemmende Antikörper gegen den rekombinanten porcinen Faktor VIII durchzuführen. Es liegt jedoch im Ermessen des Arztes, schon vor Erhalt der Testergebnisse mit der Behandlung zu beginnen. Entscheidungen bezüglich der Behandlung können überdies durch Überwachung der Faktor-VIII-Spiegel gestützt werden. Hemmende Antikörper gegen den porcinen Faktor VIII (gemessen mithilfe der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Tests) wurden vor und nach der Verabreichung von OBIZUR festgestellt. Eine mangelnde Wirksamkeit könnte auf hemmende Antikörper gegen OBIZUR zurückzuführen sein. 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.

Bei mit OBIZUR behandelten Patienten wurde auch von anamnestischen Reaktionen wie einem Anstieg von humanen Faktor-VIII-Inhibitoren und/oder porcinen Faktor-VIII-Inhibitoren berichtet. Diese anamnestischen Anstiege können zu einer mangelnden Wirksamkeit führen. Bei Verdacht auf solch hemmende Antikörper gegen OBIZUR sowie bei mangelnder Wirksamkeit sind andere therapeutische Optionen in Betracht zu ziehen.

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.

Kardiovaskuläre Ereignisse
Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit FVIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Thromboembolische Ereignisse
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.

Überwachung der Behandlung
Die durch Chromogen-Test festgestellte Faktor-VIII-Aktivität ist im Allgemeinen niedriger als die durch Einstufen-Gerinnungstest festgestellte Faktor-VIII-Aktivität. Die Faktor-VIII-Aktivität eines Patienten sollte stets mit der gleichen Untersuchungsmethode bestimmt werden. Der Einstufen-Gerinnungstest wird empfohlen, da er bei der Bestimmung der Aktivität und durchschnittlichen Recovery von OBIZUR verwendet wurde (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Natriumgehalt

OBIZUR enthält 4,6 mg Natrium in 1 ml rekonstituierter Lösung pro Durchstechflasche, entsprechend 0,23 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Pro Dosis müssen mehrere Durchstechflaschen verabreicht werden.

Bei einem 70 kg schweren Patienten würden z. B. bei Verabreichung der empfohlenen Dosis von 200 E/kg etwa 28 Durchstechflaschen benötigt, was einer Natriumzufuhr von 128,8 mg pro Behandlung entspräche. Dies entspricht 6,44 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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. Hemmende Antikörper, einschließlich anamnestischer Reaktionen, können zu einer mangelnden Wirksamkeit führen.

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. Neunzehn Patienten hatten zu Beginn keinen nachweisbaren anti-porcinen Faktor-VIII-Inhibitor-Titer (< 0,6 BE/ml). Von den 19 Patienten wiesen zwölf nach der Behandlung keinen nachweisbaren anti-porcinen Faktor-VIII-Inhibitor-Titer auf, bei fünf stieg der Titer an (≥ 0,6 BE/ml), von zwei Patienten wurden nach der Behandlung keine Blutproben analysiert und sieben Patienten entwickelten anamnestische Reaktionen mit einem Anstieg von humanen Faktor-VIII-Inhibitoren und/oder Inhibitoren der rekombinanten porcinen Sequenz des Faktor VIII von ≥ 10 BE.

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

System-Organklasse	**Nebenwirkung**	**Häufigkeit**
Untersuchungen	Positiver Test auf hemmende Antikörper gegen porcinen Faktor VIII (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Anamnestische Reaktion	Sehr 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, Blutgerinnungsfaktoren, 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 asiatischen) 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 betrug 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.

In der klinischen Studie mit OBIZUR zu erworbener Hämophilie waren 29 erwachsene Patienten in Bezug auf Sicherheit auswertbar. Neunzehn Patienten hatten zu Beginn keinen nachweisbaren anti-porcinen Faktor-VIII-Inhibitor-Titer (< 0,6 BE/ml). Von den 19 Patienten wiesen zwölf nach der Behandlung keinen nachweisbaren anti-porcinen Faktor-VIII-Inhibitor-Titer auf, bei fünf stieg der Titer

an (≥ 0,6 BE/ml), von zwei Patienten wurden nach der Behandlung keine Blutproben analysiert und sieben Patienten entwickelten anamnestische Reaktionen mit einem Anstieg von humanen Faktor-VIII-Inhibitoren und/oder Inhibitoren der rekombinanten porcinen Sequenz des Faktor VIII von ≥ 10 BE.

In der klinischen Studie mit OBIZUR in Patienten mit angeborener Hämophilie A mit FVIII-Inhibitoren (CHAWI), die sich einer Operation unterziehen mussten, traten bei 5 von 8 erwachsenen Patienten, die für die Sicherheitsanalyse ausgewertet werden konnten, anamnestische Reaktionen auf.

Kinder und Jugendliche

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.

Patient	Dosis (E)	Dosis (E/kg)	Ausgangsaktivität des humanen FVIII (%)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	A_{max} (%)	AUC_{0-t} (%t)	$AUC_{0-\infty}$ (%t)
1	5000	76,7	89	17	0,42	213	3124	4988
2	2934	30,0	18	4,6	0,42	100	694	712
3	7540	144,2	3	5,3	0,45	74	473	492
4	9720	206,8	0	1,8	0,50	53	122	135
5	10000	133,3	N/V	4,2	0,75	178	1583	1686

A_{max} = maximale beobachtete prozentuale Aktivität; AUC_{0-t} = Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis zur letzten messbaren Konzentration; $AUC_{0-\infty}$ = 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 Recovery nach der anfänglichen Dosis von 200 E/kg betrug 1,06 ± 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 (≥ 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 hatten einen nachweisbaren anti-porcinen Faktor-VIII-Titer (≥ 0,6 BE/ml).

Die mittlere Halbwertszeit von OBIZUR bei neun auswertbaren Patienten 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
Trometamol
Trometamolhydrochlorid
Natriumcitrat

Lösungsmittel
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

3 Jahre.

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 mit FluroTec® beschichtet) und Schnappverschluss
- Fertigspritzen (Typ I-Glas) mit Stopfen (Bromobutylgummi mit FluroTec®-Folie auf der Kontaktseite beschichtet), Bromobutylgummi-Verschlusskappe und Luer-Lock-Adapter
- Flüssigkeitstransfervorrichtung mit integriertem Kunststoffdorn.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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 H_2O.

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. Stellen 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

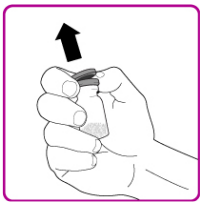


Abb. B

Abb. C

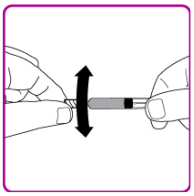


Abb. D

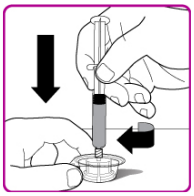


Abb. E

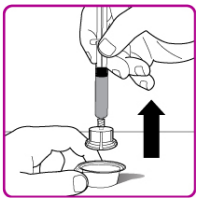


Abb. F

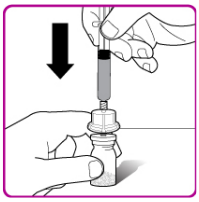


Abb. G

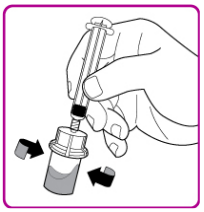
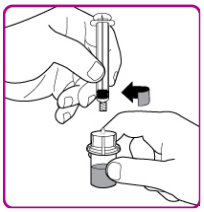


Abb. H



Anwendung

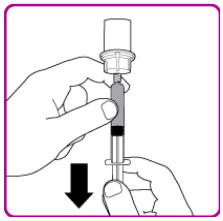
Nur für intravenöse Injektion.

- 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**).
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.

Abb. I



7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
1221 Wien
ÖSTERREICH
medinfoEMEA@takeda.com

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
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. November 2020

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 der Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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 MAH 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 MAH 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**
Um eine angemessene Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von OBIZUR bei der Behandlung von Blutungsepisoden bei Patienten mit erworbener Hämophilie, die durch Antikörper gegen den Faktor VIII verursacht wird, zu gewährleisten, legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen jährlich aktualisierte Informationen über alle neuen Erkenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von OBIZUR vor.	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
Trometamol
Trometamolhydrochlorid
Natriumcitrat
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Eine, fünf, zehn Durchstechflaschen
Eine, fünf, zehn Fertigspritzen mit Lösungsmittel
Ein, fünf, zehn Flaschenadapter

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

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
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

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.
Zum einmaligen Gebrauch.

3. VERFALLDATUM

verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 E

6. WEITERE ANGABEN

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

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten. OBIZUR ist nur für den Krankenhausgebrauch bestimmt und darf nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

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.
- 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 Verabreichung von OBIZUR beachten?
3. Wie ist OBIZUR zu verabreichen?
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 Faktor VIII 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 Verabreichung von OBIZUR beachten?

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

OBIZUR darf Ihnen nicht verabreicht werden,
- wenn Sie allergisch gegen Susoctocog alfa oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie allergisch gegen Hamsterproteine sind (herstellungsbedingt können Spuren von Hamsterproteinen in OBIZUR vorhanden sein);
- wenn Sie von angeborener Hämophilie A mit Inhibitoren (CHAWI) betroffen sind.

Sprechen Sie im Zweifelsfall mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen OBIZUR verabreicht wird.

Überempfindlichkeit
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 im Krankenhaus.

Hemmkörper
Ihr Arzt kann prüfen, ob Sie hemmende Antikörper gegen den porcinen Faktor VIII haben und ob die Konzentration dieser Antikörper ansteigt.
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.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie derzeit eine Herz-Kreislauf-Erkrankung haben oder in der Vergangenheit einmal hatten 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.

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Informationen über die Anwendung von OBIZUR bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Anwendung von OBIZUR zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden/einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel angewendet/eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden/einzunehmen. 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 4,6 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Milliliter nach der Rekonstitution. Dies entspricht 0,23 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Pro Dosis müssen mehrere Durchstechflaschen verabreicht werden.

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

3. Wie ist OBIZUR zu verabreichen?

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.

Ihr Arzt wird Sie auf Antikörper gegen OBIZUR überwachen.

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.

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

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Entwicklung von Antikörpern und Anstieg der Konzentration von zuvor vorhandenen Antikörpern gegen dieses Arzneimittel, wodurch es zu einer fehlenden Wirksamkeit und einer anhaltenden Blutung kommen kann.

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. „verw. bis:“ 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.

Da dieses Arzneimittel im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts angewendet wird, ist das Krankenhauspersonal für die ordnungsgemäße Aufbewahrung dieses Arzneimittels vor und während der Anwendung sowie für die ordnungsgemäße Entsorgung verantwortlich.

Name und Chargenbezeichnung
Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Anwendung von OBIZUR der Name und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels vom medizinischen Fachpersonal dokumentiert werden, um einen Zusammenhang zwischen Ihrer Behandlung und der Charge des Arzneimittels herzustellen.

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 Durchstechflaschen mit Pulver enthält 500 E Susoctocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile im Pulver sind: Polysorbat 80, Natriumchlorid (siehe auch Abschnitt 2), Calciumchlorid-Dihydrat, Saccharose, Trometamol, Trometamolhydrochlorid, Natriumcitrat.
- 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 weißem körnigem Pulver mit Butylgummi-Stopfen (mit FluroTec® beschichtet) und Schnappverschluss
- Fertigspritze mit 1 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke mit Bromobutylgummi-Stopfen (mit FluroTec®-Folie auf der Kontaktseite beschichtet), Bromobutylgummi-Verschlusskappe und Luer-Lock-Adapter
- Flüssigkeitstransfervorrichtung mit integriertem Kunststoffdorn.

Pharmazeutischer Unternehmer
Baxalta Innovations GmbH
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Österreich

Hersteller
Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Österreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 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 (**Abbildung 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 (**Abbildung 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 (**Abbildung 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 (**Abbildung D**).
8. Entfernen Sie die Plastikpackung (**Abbildung E**).
9. Stellen 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 (**Abbildung 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 (**Abbildung 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 (**Abbildung H**).
13. Verbrauchen Sie OBIZUR unverzüglich oder innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution, wenn es bei Raumtemperatur gelagert wird.

Abbildung A

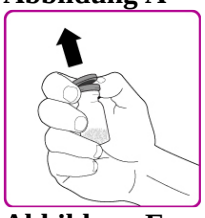


Abbildung B

Abbildung C

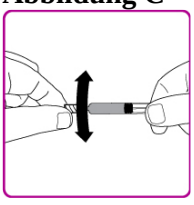


Abbildung D

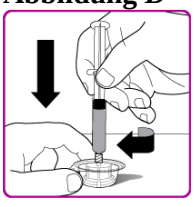


Abbildung E

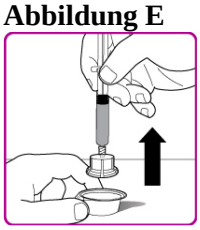


Abbildung F

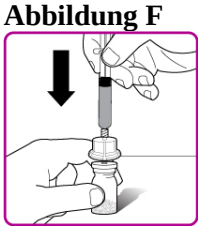


Abbildung G

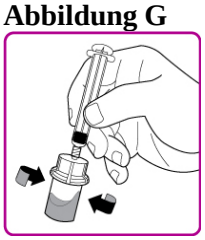
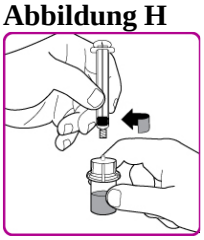


Abbildung H



Anwendung

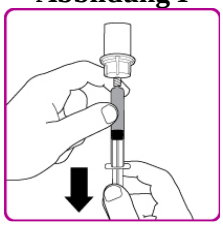
Nur für intravenöse Injektion.

- 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 (**Abbildung 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.

Abbildung I



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

Anfangsdosis (E/kg) ÷ Stärke des Arzneimittels (E/Durchstechflasche) × Körpergewicht (kg) = Anzahl der Durchstechflaschen

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

200 E/kg ÷ 500 E/Durchstechflasche × 70 kg = 28 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 %			