OBIZUR 500 E
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

▼ 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 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.

Susoctocog alfa (Antihämophiliefaktor VIII (rDNA), porcine Sequenz) ist ein gereinigtes aus 1 448 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 pro ml rekonstituierter Lösung.
Jede Durchstechflasche enthält 0,05 mg Polysorbat 80 pro 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 pro 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 Dosie-

Anfangsphase

Art der Blutung	**Ziel-Faktor-VIII-Aktivität (Einheiten pro dl oder % des Normalen)**	**Anfangsdosis (Einheiten pro 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 %			

rung 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).

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 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

Rückverfolgbarkeit

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

Dosierung

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

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 Faktor VIII 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).

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt
Dieses Arzneimittel enthält 4,6 mg Natrium pro 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.

Polysorbatgehalt
Dieses Arzneimittel enthält 0,05 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche, entsprechend 0,05 mg pro ml rekonstituierter Lösung. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

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 Antikör-

per, 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).

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 Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, 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.

System-Organklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Anamnestische Reaktion	Sehr häufig
Untersuchungen	Positiver Test auf hemmende Antikörper gegen porcinen Faktor VIII (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig

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 pro Injektion zur erfolgreichen Behandlung der ersten Blutung betrug 133 E/kg; die mittlere Dosis für eine durchschnittliche Zeit von 6 Tagen betrug 1 523 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 1 050 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.

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).

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	5 000	76,7	89	17	0,42	213	3 124	4 988
2	2 934	30,0	18	4,6	0,42	100	694	712
3	7 540	144,2	3	5,3	0,45	74	473	492
4	9 720	206,8	0	1,8	0,50	53	122	135
5	10 000	133,3	N/V	4,2	0,75	178	1 583	1 686

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.

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 (E 433)
Natriumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat (E 509)
Saccharose
Trometamol
Trometamolhydrochlorid
Natriumcitrat (E 331)

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 Fluorpolymer beschichtet) und Schnappverschluss
- Fertigspritzen (Typ I-Glas) mit Stopfen (Bromobutylgummi mit Fluorpolymer 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

Abb. A

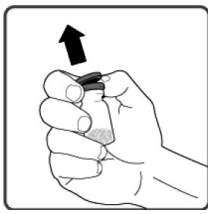


Abb. B

Abb. C

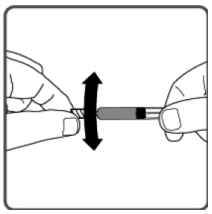


Abb. D

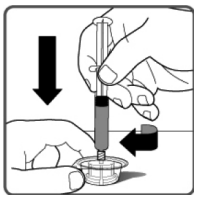


Abb. E

Abb. F

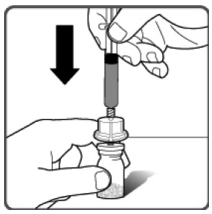


Abb. G

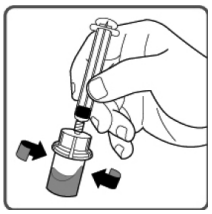
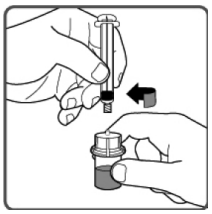


Abb. H



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.

Siehe Abbildungen oben

Anwendung

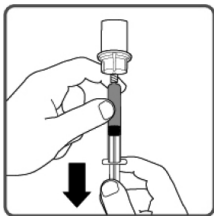
Nur für intravenöse Injektion.

- 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. ZULASSUNGSNUMMERN

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

08/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Tel: +49 (0)800 825 3325
Telefax: +49 (0)800 8253329
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt