

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OBIZUR 500 E Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

OBIZUR (rekombinanter Antihämophiliefaktor VIII, porcine Sequenz) ist ein gereinigtes aus 1448 Aminosäuren bestehendes Protein mit einer ungefähren Molekülmasse von 175 kDa.

Es wird in Nierenzellen von Babyhamstern (BHK) mittels rekombinanter DNA-Technologie (rDNA) hergestellt. Die BHK-Zellen werden in Medien kultiviert, die fetales Kälberserum (FKS) enthalten. Beim Herstellungsprozess werden weder humanes Serum noch humane Proteinprodukte sowie keine zusätzlichen von Tieren stammende Materialien verwendet.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß.

Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

OBIZUR ist für Erwachsene indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Überwachen Sie die Faktor-VIII-Aktivität direkt vor und 30 Minuten nach jeder Nachfolgedosis. Empfohlene Ziel-Faktor-VIII-Aktivitäten sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt.

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

Die Dosis und Häufigkeit der Verabreichung sollten auf den Ergebnissen der Faktor-VIII-Aktivität (diese sollte innerhalb der emp-

fohlenen Grenzen gehalten werden) und der erreichten klinischen Reaktion basieren.

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

Heilungsphase

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

Die Länge der Behandlung hängt von der klinischen Beurteilung ab.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

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

Wenn Symptome von Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort abzubrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten entsprechend

Anfangsphase

Art der Blutung	Ziel-Faktor-VIII-Aktivität (Einheiten je dl oder % des Normalen)	Anfangsdosis (Einheiten je kg)	Nachfolgende Dosis	Häufigkeit und Dauer der nachfolgenden Dosierung
Leichte bis mäßige oberflächliche Muskelblutung/keine neurovaskuläre Beinrötlichkeit 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 %			

unterwiesen werden, um die ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion wie Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie zu erkennen.

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

Entwicklung von hemmenden Antikörpern

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

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

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

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

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

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

Name und Chargennummer

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

Natriumgehalt

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

Dies ist bei Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten, zu beachten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen von OBIZUR mit anderen Arzneimitteln bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Tabellarische Aufstellung von Nebenwirkungen:

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

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

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 dem

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, Blutgerinnungsfaktor VIII, porcine Sequenz. ATC-Code: B02BD14

Wirkmechanismus

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

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

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

OBIZUR ersetzt zeitweise den gehemmten endogenen Faktor VIII, der für eine effektive Hämostase benötigt wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Bei sämtlichen anfänglichen Blutungsepisoden zeigte sich 24 Stunden nach der ersten Dosierung eine positive Reaktion auf die Behandlung, wie vom Hauptprüfer festgestellt wurde. Als positive Reaktion galt,

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

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 Blutungs-episode 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 Blutungs-episode eingesetzt.

Weitere Informationen

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

- Polysorbat 80
- Natriumchlorid
- Calciumchlorid-Dihydrat
- Saccharose
- TRIS
- Tris HCl
- tri-Natriumcitrat-Dihydrat

Lösungsmittel

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Tabelle 1: Individuelle pharmakokinetische Daten für die Faktor-VIII-Aktivität nach der Verabreichung der letzten Dosis OBIZUR von 5 Patienten mit erworbener Hämophilie. Die Patienten bluteten zu diesem Zeitpunkt nicht. Die Faktor-VIII-Aktivität wurde durch einen Einstufen-Gerinnungstest gemessen.

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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

Vorbereitung

Sie benötigen Folgendes vor der Rekonstitution:

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

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

Rekonstitution

Achten Sie während der Rekonstitution auf eine aseptische Arbeitsweise.

1. Bringen Sie die Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver und die Fertigspritze mit Lösungsmittel auf Raumtemperatur.
2. Entfernen Sie die Kunststoffkappe von der Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver (**Abb. A**).
3. Wischen Sie den Gummi-Stopfen mit einem Alkoholtupfer (nicht im Lieferumfang enthalten) ab und lassen Sie ihn vor der Verwendung trocknen.
4. Ziehen Sie die Abdeckung der Flaschenadapter-Packung ab (**Abb. B**). Berühren Sie den Luer-Lock (Spitze) in der

Mitte des Flaschenadapters nicht. Nehmen Sie den Flaschenadapter nicht aus der Packung.

5. Legen Sie die Flaschenadapter-Packung so auf eine saubere Oberfläche, dass der Luer-Lock nach oben zeigt.
6. Brechen Sie die manipulationssichere Kappe der Fertigspritze mit Lösungsmittel ab (**Abb. C**).
7. Halten Sie die Flaschenadapter-Packung fest und verbinden Sie die Fertigspritze mit Lösungsmittel mit dem Flaschenadapter, indem Sie die Spitze der Spritze nach unten auf den Luer-Lock in der Mitte des Flaschenadapters drücken und dann im Uhrzeigersinn drehen, bis die Spritze fest sitzt. Nicht zu sehr festziehen (**Abb. D**).
8. Entfernen Sie die Plastikpackung (**Abb. E**).
9. Legen Sie die Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver auf eine saubere, flache und harte Oberfläche. Halten Sie den Flaschenadapter über die Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver. Drücken Sie den Filterdorn des Flaschenadapters durch die Mitte des Gummikreises in der Durchstechflasche mit OBIZUR-Pulver, bis die durchsichtige Plastik-kappe 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 Gegenuhreigersinn 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 unten stehende Abbildungen

Anwendung

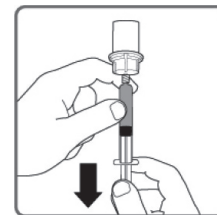
Nur für intravenöse Injektion!

- 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 Arzneimittel zur Injektion.

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

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

Abb. I



3. Schrauben Sie die große Spritze im Gegenuhreigersinn 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. A



Abb. B



Abb. C

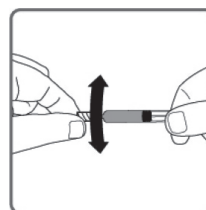


Abb. D

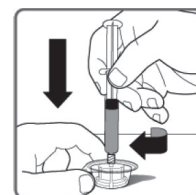


Abb. E

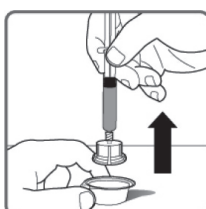


Abb. F

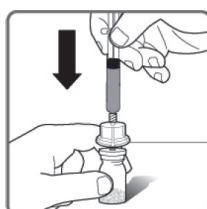
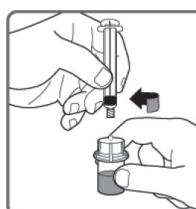


Abb. G



Abb. H



7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestraße 67
 A-1221 Wien
 Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1035/001
 EU/1/15/1035/002
 EU/1/15/1035/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 11. November 2015

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt