

Informatie over dosisberekening voor voorschrijvers en apothekers

OBIZUR[▼]

[antihemofiliefactor VIII (recombinant), varkensgenoom]
500 E poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
INN: susoctocog alfa

De risico minimalisatie materialen voor Obizur (antihemofiliefactor VIII (recombinant), varkensgenoom) (INN: susoctocog alfa) zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Therapeutische indicaties

Behandeling van bloedingen bij patiënten met verworven hemofilie veroorzaakt door antistoffen tegen factor VIII.

Susoctocog alfa is geïndiceerd voor volwassenen.

Dit risico minimalisatie materiaal is bedoeld om het risico op doseringsfouten zo klein mogelijk te houden. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die susoctocog alfa gaan voorschrijven, reconstitueren of toedienen, krijgen de volgende materialen:

- Een brochure met, onder andere, een gedetailleerde berekening van het aantal injectieflacons voor een patiënt met een gewicht van bijvoorbeeld 70 kg.
- Een online video met aanvullende informatie over de dosisberekening en reconstitutie van susoctocog alfa. Deze video is beschikbaar op <http://bcove.me/13anyobo>

De aanbevolen initiële dosis is 200 E per kilogram (kg) lichaamsgewicht, toegediend via intraveneuze injectie. Volg onderstaande stappen om het vereiste aantal injectieflacons voor de aanbevolen initiële dosis susoctocog alfa te bepalen:

Stap 1: De aanbevolen initiële dosis berekenen

- Initiële dosis (E/kg) x lichaamsgewicht (kg)

Stap 2: Vereist aantal injectieflacons voor toediening van de dosis uit stap 1 berekenen

- Initiële dosis (E) ÷ productsterkte (E/injectieflacon)

Voorbeeld:

Voor een persoon van 70 kg wordt het aantal injectieflacons voor een initiële dosis als volgt berekend:

Stap 1: 200 E/kg × 70 kg = 14000 E

Stap 2: 14000 E ÷ 500 E/injectieflacon* = 28 injectieflacons

*OBIZUR 500 E poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie susoctocog alfa.

AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING¹

Eén verpakking susoctocog alfa bevat 1 van elk van de volgende items:

- 1 Injectieflacon met poeder (type I-glas) met stop (broombutylrubber) en beschermfolie.
- 2 Voorgevulde (type I-glas) injectiespuit met stop (broombutylrubber), rubberen beschermdop en luerlock.
- 3 Vloeistoftransferset met geïntegreerde plastic spike.

DOSERING

- Controleer de factor VIII-activiteit en de klinische toestand van de patiënt 30 minuten na de eerste injectie en drie uur na toediening.
- Controleer de factor VIII-activiteit onmiddellijk vóór en 30 minuten na elke volgende susoctocog alfa-dosis.
- Volgende doses en frequentie van susoctocog alfa-toediening moeten worden gebaseerd op het resultaat van de factor VIII-activiteit (die binnen de aanbevolen limieten moet worden gehandhaafd) en op de bereikte klinische respons.

Type bloeding	Lichte tot matig ernstige bloeding van oppervlakkige spier / geen kans op neurovasculair letsel, en gewrichtsbloeding	Grote, matig ernstige tot ernstige, retroperitoneale, gastro-intestinale, intracraniale bloeding
Gewenste dalspiegel van factor VIII-activiteit (eenheden per dl of % van de normale concentratie)	> 50%	> 80%
Initiële dosis (eenheden per kg)	200	
Volgende dosis	Titreer volgende doses op basis van klinische respons en handhaaf de gewenste dalspiegel van factor VIII-activiteit	
Frequentie en duur van volgende doses	Elke 4 tot 12 uur een dosis toedienen, frequentie kan worden aangepast op basis van klinische respons en gemeten factor VIII-activiteit	

- Wanneer na de behandeling een reactie in de bloeding is opgetreden, meestal binnen de eerste 24 uur, blijft u de behandeling met susoctocog alfa voortzetten met een dosis die de dalspiegel van de factor VIII-activiteit handhaaft op 30-40% totdat de bloeding onder controle is. De maximale factor VIII-activiteit mag niet hoger zijn dan 200%.
- De duur van de behandeling is afhankelijk van de klinische beoordeling.

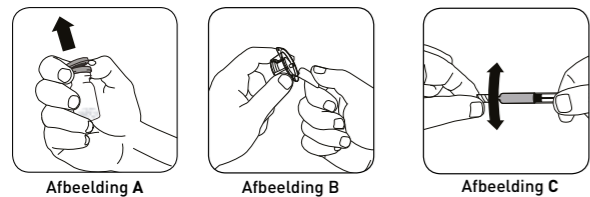
Er kunnen zich allergische reacties voordoen. Zie de bijgevoegde Samenvatting van de Productkenmerken¹ voor meer informatie over de veiligheid van dit product.

Referentie: 1. Obizur [Samenvatting van de productkenmerken]. Wenen, Oostenrijk: Baxalta Innovations GmbH. 2015.

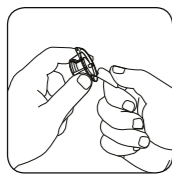
EXTRA INFORMATIE

Aanvullende informatie betreffende Obizur (antihemofiliefactor VIII (recombinant), varkensgenoom) INN: susoctocog alfa is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiters op www.cbg-meb.nl. Extra exemplaren van deze informatiebrochure kunt u bestellen via NLUT.Hemofilie@shire.com

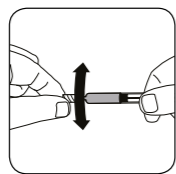
▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product: drugsafety.nl@baxalta.com, telefoon: 030 799 29 99, fax: 030 799 2778.



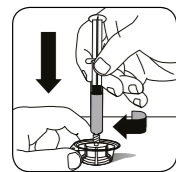
Afbeelding A



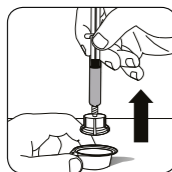
Afbeelding B



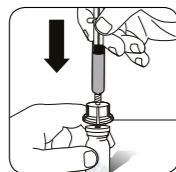
Afbeelding C



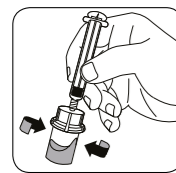
Afbeelding D



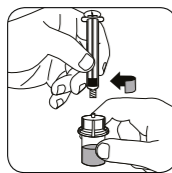
Afbeelding E



Afbeelding F



Afbeelding G



Afbeelding H



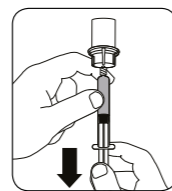
Toediening

Alleen voor intraveneuze injectie!

- Inspecteer het gereconstitueerde geneesmiddel vóór toediening op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet er helder en kleurloos uitzien. Dien de oplossing niet toe als u deeltjes of verkleuring ziet.
- Voor de toediening van OBIZUR mag niet dezelfde slang of container worden gebruikt als voor andere injecteerbare geneesmiddelen.

Hanteer een aseptische techniek en volg onderstaande procedure voor de toediening:

- Nadat alle injectieflacons zijn gereconstitueerd, bevestigt u een grote spuit op de injectieflaconadapter door de naaldtip voorzichtig omlaag op de luerlock in het midden van de injectieflaconadapter te duwen. Draai met de klok mee totdat de spuit veilig vastzit.



Afbeelding I

- Draai de injectieflacon om; duw de lucht uit de spuit in de injectieflacon en trek het gereconstitueerde OBIZUR in de spuit (afbeelding I).

- Draai de grote spuit tegen de klok in los van de injectieflaconadapter en herhaal deze procedure voor alle injectieflacons met gereconstitueerde OBIZUR totdat het totale toe te dienen volume is bereikt.

- Dien het gereconstitueerde OBIZUR intraveneus toe met een snelheid van 1 tot 2 ml per minuut.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221 Wenen, Oostenrijk.

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: november 2015.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

April 2016

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu/>.

Vanaf mei 2017
Shire International Licensing BV
Strawinskylaan 481
1077 XX Amsterdam
Tel: +31 20 364 00 74

Baxalta Netherlands B.V.
Kobaltweg 49
3542 CE Utrecht
Tel: +31 30 799 28 28



© 2016 Shire. Alle rechten voorbehouden. SHIRE en het Shire beeldmerk zijn geregistreerde handelsmerken van Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited of haar dochterondernemingen. OBIZUR is een handelsmerk van Baxalta Incorporated, een volledige, indirecte dochteronderneming van Shire plc.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OBIZUR 500 E poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 500 Eenheden antihemofiliefactor VIII (recombinant) met verwijderd B-domein, varkensgenoom, susococog alfa.

OBIZUR bevat na reconstitutie ongeveer 500 E/ml susococog alfa.

De potentie (E) wordt bepaald met de één-fase-stollingstest uit de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van OBIZUR is ongeveer 10.000 E/mg eiwit.

OBIZUR (antihemofiliefactor VIII (recombinant), varkensgenoom) is een gezuiverd eiwit bestaande uit 1448 aminozuren met een geschatte moleculaire massa van 175 kDa. Het wordt vervaardigd met recombinant-DNA-technologie (rDNA) in niercellen van jonge hamsters (BHK-cellen, baby hamster kidney). De BHK-cellen worden gekweekt in media die foetaal runderserum bevatten. Bij het productieproces worden geen humaan serum en humane eiwitproducten gebruikt, noch verdere van dieren afgeleide materialen.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 4,4 mg (198 mmol) natrium per ml gereconstitueerde oplossing. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Het poeder is wit van kleur.

De oplossing is helder en kleurloos.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van bloedingen bij patiënten met verworven hemofilie veroorzaakt door antistoffen tegen factor VIII.

OBIZUR is geïndiceerd voor volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met OBIZUR moet plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie.

Het product mag alleen worden toegediend aan patiënten in het ziekenhuis. Hierbij is klinische supervisie van de bloedingsstatus van de patiënt vereist.

Dosering

De dosis, frequentie en duur van de therapie met OBIZUR zijn afhankelijk van de locatie, mate en ernst van de bloeding, gewenste factor VIII activiteit en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal toegediende factor VIII-eenheden wordt uitgedrukt in Eenheden (E) die in overeenstemming zijn met een intern gebruikte standaard die is gekalibreerd aan de huidige WHO-standaard voor factor VIII-producten. Eén Eenheid (E) factor VIII activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

De aanbevolen initiële dosis is 200 E per kilogram lichaamsgewicht, toegediend via intraveneuze injectie (zie rubriek 6.6).

De vereiste initiële dosis OBIZUR voor een patiënt wordt berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\text{Initiële dosis (E/kg)} \div \text{productsterkte (E/injectieflacon)} \times \text{lichaamsgewicht (kg)} = \text{aantal injectieflacons}$$

Voor bijvoorbeeld een persoon van 70 kg wordt het aantal injectieflacons voor een initiële dosis als volgt berekend:

$$200 \text{ E/kg} \div 500 \text{ E/injectieflacon} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ injectieflacons}$$

Controleer de factor VIII activiteit en de klinische toestand 30 minuten na de eerste injectie en 3 uur na toediening van OBIZUR.

Controleer de factor VIII activiteit onmiddellijk vóór en 30 minuten na volgende doses en raadpleeg onderstaande tabel voor de aanbevolen gewenste factor VIII-dalconcentraties.

De één-fase-stollingstest voor factor VIII wordt aanbevolen omdat deze wordt gebruikt voor het bepalen van de potentie van OBIZUR en de gemiddelde herstel-snelheid (zie rubriek 4.4 en 5.2).

De dosis en frequentie van toediening moeten worden gebaseerd op het resultaat van de factor VIII activiteit (die binnen de aanbevolen limieten moet worden gehandhaafd) en op de bereikte klinische respons.

De gegevens omtrent veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met verworven hemofilie zijn beperkt (zie rubriek 5.1).

Initiële fase

Type bloeding	Gewenste dalspiegel van factor VIII activiteit (Eenheden per dl of % van de normale concentratie)	Initiële dosis (Eenheden per kg)	Volgende dosis	Frequentie en duur van volgende doses
Licht tot matig ernstige bloeding van oppervlakkige spier / geen kans op neurovasculair letsel en gewrichtsbloeding	>50%	200	Titreer volgende doses op basis van klinische respons en handhaaf de gewenste dalspiegel van factor VIII activiteit	Elke 4 tot 12 uur een dosis toedienen, frequentie kan worden aangepast op basis van klinische respons en gemeten factor VIII activiteit
Grote, matig ernstige tot ernstige, retroperitoneale, gastro-intestinale, intracraniale bloeding	>80%			

Genezingsfase

Nadat een reactie in de bloeding is opgetreden, meestal binnen de eerste 24 uur, blijft u OBIZUR toedienen met een dosis die de dalspiegel van de factor FVIII activiteit handhaaft op 30-40% totdat de bloeding onder controle is. De maximale factor FVIII activiteit mag niet hoger zijn dan 200%.

De duur van de behandeling is afhankelijk van de klinische beoordeling.

Pediatrische patiënten

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar met congenitale of in zeldzame gevallen verworven hemofilie is momenteel niet goedgekeurd.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Het totale volume gereconstitueerd OBIZUR moet worden toegediend met een snelheid van 1 tot 2 ml per minuut.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6

4.3 Contra-indicaties

Bekende anafylactische reacties op de werkzame stof, hamstereiwit, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

OBIZUR kan allergie-achtige overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Het product bevat sporen van hamstereiwit. Indien zich symptomen van overgevoeligheid voordoen, moeten patiënten worden geadviseerd om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, waaronder galbulten, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel in de borst, piepen, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock, dient de standaard medische behandeling voor shock toegepast te worden.

Ontwikkeling van remmende antistoffen

Remmende antistoffen tegen factor VIII van varkens (gemeten met een modificatie van de Nijmegen-variant van de Bethesda-test) zijn waargenomen voor en na blootstelling aan OBIZUR. Antistoftiters tot maximaal 29 Bethesda-eenheden

werden opgenomen in de uitgangssituatie, maar personen reageerden toch positief op OBIZUR. Het wordt aanbevolen voor de behandeling uit te gaan van klinische beoordeling en niet van detectie van remmende antistoffen door middel van de Bethesda-test.

Er is een gebrek aan klinische gegevens over de ontwikkeling van remmende antistoffen tegen OBIZUR na herhaalde toediening. Daarom moet OBIZUR alleen worden toegediend wanneer dit klinisch noodzakelijk wordt geacht. Uitgebreide cutane purpura hoeft niet altijd te worden behandeld.

OBIZUR wordt vervaardigd met recombinant-DNA-technologie in niercellen van jonge hamsters. Antistoffen tegen nierceleiwit van jonge hamsters zijn na blootstelling aan OBIZUR niet bij patiënten waargenomen.

Hoge en onafgebroken factor VIII activiteit in het bloed kan vatbaar maken voor trombo-embolische voorvallen. Patiënten met reeds aanwezige cardiovasculaire aandoeningen en ouderen hebben een bijzonder risico.

Als veneuze katheterisatie vereist is, moet het risico van kathetergerelateerde complicaties zoals katheterplaatstrombose in overweging worden genomen.

De factor VIII activiteit bepaald met chromogene tests is over het algemeen lager dan de factor VIII activiteit bepaald met de één-fase-stollingstest. De factor VIII activiteit moet daarom bij elke patiënt altijd met dezelfde testmethode worden bepaald. De één-fase-stollingstest wordt aanbevolen, omdat deze wordt gebruikt voor het bepalen van de potentie en de gemiddelde herstelsnelheid van OBIZUR (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Naam en partijnummer

Het wordt ten zeerste aanbevolen altijd wanneer een patiënt een dosis OBIZUR krijgt, de naam en het partijnummer van het product te noteren om de koppeling tussen de patiënt en het partijnummer van het geneesmiddel bij te houden.

Inhoud bevat natrium

Elke injectieflacon bevat 4,4 mg (198 mmol) natrium per ml gereconstitueerde oplossing. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van OBIZUR met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er werden geen studies met OBIZUR uitgevoerd naar de voortplanting bij dieren. Ervaring met het gebruik van OBIZUR tijdens zwangerschap en borstvoeding is niet beschikbaar. Daarom mag OBIZUR uitsluitend tijdens de zwangerschap en lactatie worden toegediend indien hiervoor een duidelijke indicatie bestaat.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

OBIZUR heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel:

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals mogelijk angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de injectieplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepen) zijn mogelijk en kunnen zich ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock) (zie rubriek 4.4).

Patiënten met verworven hemofilie kunnen remmende antistoffen ontwikkelen tegen factor VIII van varkens.

Tabel met bijwerkingen:

De bijwerkingen in de volgende tabel zijn gerangschikt op systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA en op MedDRA-voorkeursterm. In het klinische onderzoek naar OBIZUR voor verworven hemofilie kon van 29 volwassenen het veiligheidsprofiel worden bepaald.

De frequenties zijn vastgesteld volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	MedDRA-voorkeursterm	Frequentie
Onderzoeken	Positieve test op remmende antistoffen tegen factor VIII van varkens (zie rubriek 4.4)	Vaak

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De effecten van hogere dan aanbevolen doses OBIZUR zijn niet gekarakteriseerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica, bloedstollingsfactor VIII, varkensgenoom. ATC-code: B02BD14

Werkingsmechanisme

OBIZUR is een recombinante, B-domein verwijderd, varkensgenoom, factor VIII (susococog alfa). Het is een glyco-eiwit. Factor VIII bindt onmiddellijk na vrijgave in de bloedsomloop van de patiënt aan de Von Willebrand-factor (vWF). Het factor VIII/Von Willebrand-factor complex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en Von Willebrand-factor) met verschillende fysiologische functies. De geactiveerde factor VIII fungeert als co-factor voor de geactiveerde factor IX, en versnelt de conversie van factor X naar geactiveerde factor X die uiteindelijk protrombine in trombine converteert. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine waardoor een stolsel kan ontstaan.

Verworven hemofilie is een zeldzame bloedingsstoornis waarbij patiënten met normale factor VIII-genen remmende autoantistoffen ontwikkelen tegen factor VIII. Deze autoantistoffen neutraliseren circulerende humane factor VIII waardoor een tekort aan beschikbare factor VIII ontstaat. Circulerende antistoffen (remmers) gericht tegen humane factor VIII hebben een minimale of geen kruisreactiviteit tegen OBIZUR. OBIZUR vervangt tijdelijk de geremde endogene factor VIII die nodig is voor effectieve hemostase.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van OBIZUR voor de behandeling van ernstige bloedingen bij personen met verworven hemofilie met auto-immune remmende antistoffen tegen menselijk factor VIII zijn onderzocht in een prospectief, niet-gerandomiseerd, open-label onderzoek bij 28 personen (18 Kaukasisch, 6 Afro-Afrikaans en 4 Aziatisch). Het onderzoek werd uitgevoerd bij personen met levens-en/of ledemaatbedreigende bloedingen waarvoor ziekenhuisopname nodig was.

Alle initiële bloedingen hadden een positieve reactie op de behandeling op 24 uur na de eerste dosis zoals vastgesteld door de primaire onderzoeker. Een positieve reactie was een reactie waarbij de bloeding was gestopt of verminderd, met klinische verbetering of met factor VIII activiteit boven een vooraf opgegeven streefwaarde.

Een positieve reactie werd waargenomen bij 95% (19/20) van de personen geëvalueerd na 8 uur en 100% (18/18) na 16 uur. Het succes van de behandeling werd bepaald aan de hand van de reactie op de behandeling, en de mogelijkheid van de onderzoeker om de toedieningsfrequentie van OBIZUR te staken en/of te verlagen. In totaal werd bij 24/28 (86%) patiënten hemostase (opgelost) van de initiële bloeding bereikt. Van de personen behandeld met OBIZUR als eerstelijnsbehandeling, gedefinieerd als geen onmiddellijk voorafgaand gebruik van antihemorragische middelen vóór de eerste OBIZUR-behandeling, werd voor 16/17 (94%) van de personen een uiteindelijk succesvolle behandeling van de bloeding gemeld. Van elf personen werd gemeld dat ze antihemorragische middelen hadden gebruikt (zoals rFVIIa, geactiveerd protrombinecomplex concentraat, tranexaminezuur) voorafgaand aan de eerste behandeling met OBIZUR. Van deze 11 personen slaagde de behandeling uiteindelijk bij acht personen (73%).

De mediane dosis per injectie voor een geslaagde behandeling van de primaire bloeding was 133 E/kg en de mediane totale dosis was 1523 E/kg gedurende mediaan 6 dagen. Het mediane aantal infusies per persoon per dag was 1,76 (bereik van 0,2 tot 5,6). Tijdens de eerste periode van 24 uur werd de mediane totale dosis van 493 E/kg in de klinische studie gebruikt met een mediaan van 3 infusies. Wanneer behandeling na 24 uur was vereist, werd een mediane totale dosis van 1050 E/kg gebruikt met een mediaan van 10,5 infusies (mediane dosis 100 E/kg) om hemostase te bereiken.

Overige informatie.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met OBIZUR in alle subgroepen van pediatrische patiënten met verworven hemofilie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke omstandigheden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische gegevens van 5 personen met verworven hemofilie in een toestand zonder bloedingen worden gepresenteerd in tabel 1.

Tabel 1: Individuele farmacokinetische gegevens voor factor VIII activiteit na toediening van de laatste dosis OBIZUR aan 5 personen met verworven hemofilie. Deze personen waren in een toestand zonder bloedingen. Factor VIII activiteit werd gemeten met de één-fase-stollingstest.								
Persoon	Dosis (E)	Dosis (E/kg)	Referentie FVIII activiteit (%)	$t_{1/2}$ (u)	T_{max} (u)	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.b.	4,2	0,75	178	1583	1686

A_{max} = maximum % waargenomen activiteit; AUC_{0-t} = oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve vanaf 0 tot de laatste meetbare concentratie; $AUC_{0-\infty}$ = oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve vanaf 0 geëxtrapoleerd tot oneindig; $t_{1/2}$ = terminale halfwaardetijd; T_{max} = tijd maximum % waargenomen activiteit, n.b. = niet beschikbaar.

De gemiddelde herstelsnelheid na de begindosis van 200 E/kg was $1,06 \pm 0,75$ E/ml per E/kg (bereik tussen 0,10-2,61) gemeten met de één-fase-stollingstest.

Hoewel de factor VIII activiteit bepaald met chromogene tests over het algemeen lager is dan de factor VIII activiteit bepaald met de één-fase-stollingstest, was de factor VIII activiteit na infusie bij patiënten met verworven hemofilie in klinisch onderzoek OBI-1-301 meestal hoger indien bepaald met de chromogene test dan indien bepaald met de één-fase-stollingstest (zie rubriek 4.4).

Remmende antistoffen tegen OBIZUR werden gemeten met een modificatie van de Nijmegen-variant van de Bethesda-testmethode. Drie personen in de farmacokinetische analyse hadden een detecteerbare antistof-titer tegen factor VIII van varkens in de uitgangssituatie ($\geq 0,6$ Bethesda-eenheden (BE)/ml). Drie van de vijf personen hadden na de behandeling geen detecteerbare antistof-titers tegen factor VIII van varkens ($< 0,6$ BE/ml gebaseerd op het laatste gerapporteerde resultaat), twee personen hadden wel een detecteerbare antistof-titer tegen factor VIII van varkens ($\geq 0,6$ BE/ml).

De gemiddelde halfwaardetijd van OBIZUR bij negen evalueerbare personen in een toestand met bloedingen was (ongeveer) 10 uur (bereik tussen 2,6 en 28,6 uur).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie of toxiciteit bij herhaalde dosering. Uit onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bleek echter na verloop van tijd een toename van de incidentie en ernst van glomerulopathie, waargenomen bij apen na intraveneus toegediende OBIZUR bij doses van 75, 225 en 750 E/kg/dag. Er werden geen studies met OBIZUR uitgevoerd naar de voortplanting bij dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Polysorbaat 80
Natriumchloride
Calciumchloride-dihydraat
Sucrose
Tris-base
Tris HCl
Trinatriumcitraat-dihydraat

Oplosmiddel

Gesteriliseerd water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt, maar niet later dan 3 uur na reconstitutie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén verpakking OBIZUR bevat 1, 5 of 10 van elk van de volgende items:

- injectieflacon met poeder (type I-glas) met stop (broombutylrubber) en beschermfolie
- voorgevulde (type I-glas) spuit met stop (broombutylrubber), rubberen bescherm dop en luerlock-adapter
- vloeistoftransferset met integrale plastic spike

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van deeltjes zijn en een pH hebben tussen 6,8 en 7,2. De osmolaliteit van de formuleringsbuffer varieert tussen 59 en 65 10% mosmol/kg H2O.

Gereconstitueerde geneesmiddel moet vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. Oplossingen met deeltjes of verkleuring mogen niet worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Vorbereitung

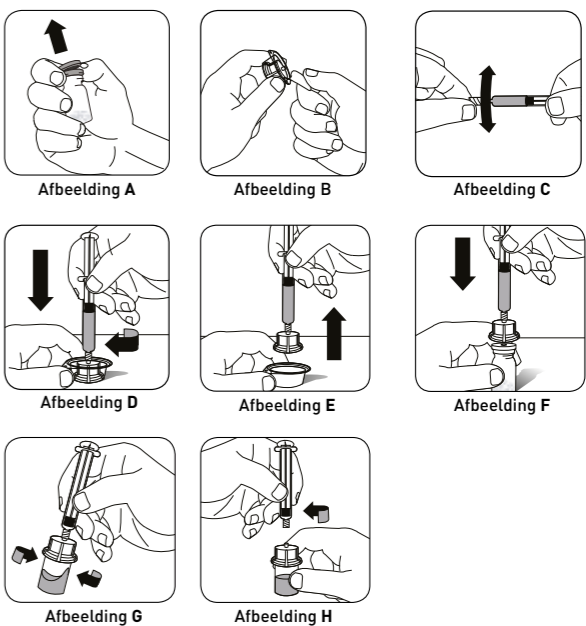
Leg het volgende klaar voordat u met de reconstitutie begint:

- Berekend aantal injectieflacons met poeder
- Hetzelfde aantal spuiten met 1 ml met oplossing en steriele injectieflaconadapters
- Alcoholdoekjes
- Grote steriele spuit voor het uiteindelijke volume gereconstitueerd geneesmiddel

Onderstaande procedures dienen als algemene richtlijn voor de voorbereiding en de reconstitutie van OBIZUR. Herhaal de volgende instructies voor reconstitutie voor elke te reconstitueren injectieflacon met poeder.

Reconstitutie

Pas een aseptische techniek toe tijdens de reconstitutie.



1. Breng de OBIZUR-injectieflacon met poederen de voorgevulde spuit met het oplosmiddel op kamertemperatuur.
2. Verwijder de plastic bescherm dop van de OBIZUR-injectieflacon met poeder (afbeelding A).