

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

Obiltoxaximab SFL 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat enthält 100 mg Obiltoxaximab.
Eine 6-ml-Durchstechflasche enthält 600 mg Obiltoxaximab.

Obiltoxaximab wird in murinen GS-NS0-Myelomzellen mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jeder ml Konzentrat enthält 36 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
Obiltoxaximab SFL ist eine klare bis opaleszente, farblose bis blassgelbe bis blass bräunlich-gelbe Lösung, die einige wenige proteinartige Partikel enthält (die durch lineare Filtration entfernt werden) mit einem pH-Wert von 5,5 und einer Osmolalität von 277 – 308 mosm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Obiltoxaximab SFL ist in Kombination mit entsprechenden antibakteriellen Arzneimitteln in allen Altersgruppen zur Behandlung von durch *Bacillus anthracis* verursachtem Lungenmilzbrand indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Obiltoxaximab SFL ist bei allen Altersgruppen für die Postexpositionsprophylaxe von Lungenmilzbrand indiziert, wenn alternative Therapien nicht angemessen oder nicht verfügbar sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Obiltoxaximab SFL sollte verabreicht werden, sobald eine klinische Indikation vorliegt.

Entsprechende medizinische Behandlung und Überwachung sollten für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion infolge der Anwendung von Obiltoxaximab SFL immer einsatzbereit zur Verfügung stehen.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Obiltoxaximab SFL bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg ist eine einzelne intravenöse Infusion mit 16 mg/kg Körpergewicht (KG). Die empfohlene Dosierung von Obiltoxaximab SFL bei erwachsenen Patienten mit einem KG unter 40 kg ist eine einzelne intravenöse Infusion mit 24 mg/kg KG.

Vor der Anwendung von Obiltoxaximab SFL wird eine Behandlung mit einem Antihistaminikum empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Für die Anpassung der Dosierung im Fall von infusionsbedingten Reaktionen (IRR) siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Empfohlene Anpassung der Obiltoxaximab-Dosierung bei infusionsbedingten Reaktionen

Schwere der IRR	Dosierungsanpassung
Grad 1–3 Infusionsbedingte Reaktion	Die Obiltoxaximab Infusion sollte abgebrochen und unterstützende Behandlung verabreicht werden. Bei ersten Anzeichen von Grad-3-Keuchatmung, Bronchospasmus oder generalisierter Nesselsucht, sollte Obiltoxaximab dauerhaft abgesetzt werden. Bei wiederkehrender Grad-2-Keuchatmung oder Nesselsucht oder jeglichen wiederkehrenden Grad-3-Symptomen, sollte Obiltoxaximab dauerhaft abgesetzt werden. Andernfalls kann die Infusion – nach komplettem Abklingen der Symptome – bei 50 % der vor der Unterbrechung erreichten Geschwindigkeit wiederaufgenommen werden. Bei fehlenden infusionsbedingten Symptomen, werden die Infusionsgeschwindigkeiten in Tabelle 3 beschrieben. Prämedikation sollte verabreicht werden.
Grad 4 Infusionsbedingte Reaktion	Die Obiltoxaximab Infusion sollte unverzüglich eingestellt werden. Unterstützende Behandlung sollte verabreicht werden. Obiltoxaximab sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es sind keine Dosierungsanpassungen für Patienten ≥ 65 Jahre erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosierung für Kinder und Jugendliche basiert auf dem Körpergewicht, wie in Tabelle 2 weiter unten dargestellt.

Tabelle 2: Empfohlene Dosis Obiltoxaximab für Kinder und Jugendliche (gewichtabhängige Dosierung)

Körpergewicht [kg]	Dosis [mg/kg KG]
> 40	16
> 15 bis 40	24
15 oder weniger	32

Art der Anwendung

Obiltoxaximab muss über eine intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. der Anwendung des Arzneimittels

Die Durchstechflasche sollte nicht geschüttelt werden. Obiltoxaximab muss vor seiner Anwendung als intravenöse Infusion in einer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Die verdünnte intravenöse Obiltoxaximab-Infusion muss über einen Zeitraum von 90 Minuten mit der in Tabelle 3 beschriebenen Infusionsgeschwindigkeit verabreicht werden, mittels eines Infusionsbeutels oder einer Infusionsspritze und eines 0,22-Mikrometer-Inline-Filters.

Patienten müssen streng auf Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeit während der Infusion und mindestens eine Stunde nach der Anwendung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei infusionsbedingten Reaktionen ist wie in Tabelle 1 angegeben vorzugehen.

Die Leitung sollte am Ende der intravenösen Infusion mit einer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung gespült werden.

Tabelle 3: Obiltoxaximab-Dosierung, gesamtes Infusionsvolumen und Infusionsgeschwindigkeit nach Körpergewicht

Körpergewicht [kg] (gewichtabhängige Dosierung)	Gesamtes Infusionsvolumen [ml] [Infusionsbeutel oder Spritze]*	Infusionsgeschwindigkeit [ml/h]
> 40 kg oder Erwachsene (16 mg/kg KG)		
> 40	250	167
> 15 kg bis 40 kg (24 mg/kg KG)		
31 bis 40	250	167
16 bis 30	100	67
15 kg oder weniger (32 mg/kg KG)		
11 bis 15	100	67
5 bis 10	50	33,3
3,1 bis 4,9	25	17
2,1 bis 3	20	13,3
1,1 bis 2	15	10
1 oder weniger	7	4,7

* Für Anleitungen zur Verdünnung des Arzneimittels und zur Anwendung des Infusionsbeutels bzw. der Spritze vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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.

Infusionsbedingte Reaktionen, Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Infusionsbedingte/Überempfindlichkeitsreaktionen wurden in klinischen Studien mit Obiltoxaximab an gesunden Probanden häufig berichtet. Aufgrund des Risikos schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen oder Anaphylaxie sollte die Gabe von Obiltoxaximab überwacht werden und Obiltoxaximab durch ein für die Behandlung von Anaphylaxie geschultes und ausgerüstetes Personal verabreicht werden. Patienten sollten über den gesamten Infusionszeitraum hinweg und mindestens eine Stunde nach der Anwendung überwacht werden.

Da die klinischen Studien an gesunden Freiwilligen durchgeführt wurden, wurden die Obiltoxaximab Infusionen beim Einsetzen von jeglichen Reaktionen unterbrochen. Basierend auf der Erfahrung mit anderen monoklonalen Antikörpern, die bei der Behandlung von schweren Krankheitszuständen eingesetzt werden, können Infusionen bei richtiger Vorgehensweise üblicherweise abgeschlossen werden. Bei infusionsbedingten Reaktionen ist wie in Tabelle 1 angegeben vorzugehen.

Die Prämedikation mit einem Antihistaminikum, z. B. Diphenhydramin, wird vor der Anwendung von Obiltoxaximab empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Diphenhydramin wurde 30 Minuten vor der Behandlung mit Obiltoxaximab bei den mit Obiltoxaximab durchgeführten klinischen Studien verabreicht. Die Prämedikation mit einem Antihistaminikum verhindert die Anaphylaxie nicht und kann das Auftreten von Symptomen der Überempfindlichkeit maskieren oder verzögern.

Milzbrand-Meningitis

Obiltoxaximab passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke und beugt Milzbrand-Meningitis weder vor, noch behandelt es diese.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Sicherheit oder Pharmakokinetik (PK) von Obiltoxaximab bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen bei Laborversuchen

Die Exposition mit Obiltoxaximab SFL kann serologische Untersuchungen auf Milzbrand beeinträchtigen.

Sorbitol

Jeder ml Obiltoxaximab SFL enthält 36 mg Sorbitol (siehe Abschnitte 2 und 6.1).

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, es sei denn, es ist zwingend erforderlich. Bei Babies und Kleinkindern (unter 2 Jahren) wurde eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert.

Intravenös angewendete Arzneimittel (die Fructose enthalten) können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert, es sei denn, es besteht eine zwingende klinische Notwendigkeit und es sind keine Alternativen verfügbar.

Vor Anwendung dieses Arzneimittels ist bei jedem Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf Symptome einer HFI zu erheben.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 6-ml-Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ciprofloxacin

Bei einer Wechselwirkungsstudie wurden 40 Probanden eine einzelne Dosis Obiltoxaximab alleine oder zusammen mit Ciprofloxacin verabreicht. Während 9 Tagen erhielten zwanzig der Probanden nur

Obiltoxaximab, und 20 Probanden erhielten Obiltoxaximab und Ciprofloxacin. Die Anwendung einer intravenösen 16-mg/kg-Obiltoxaximab-Infusion vor der intravenösen Infusion von Ciprofloxacin zweimal täglich, oder die Aufnahme in Tablettenform, veränderten nicht die Pharmakokinetik von Obiltoxaximab. Ebenso veränderte Obiltoxaximab nicht die Pharmakokinetik von oral oder intravenös verabreichtem Ciprofloxacin.

Es wurden keine weiteren Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da Obiltoxaximab ein monoklonaler Antikörper ist, ist das Risiko einer Wechselwirkung gering.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Obiltoxaximab bei Schwangeren, jedoch ist humanes IgG bekannt dafür, die Plazentaschranke zu durchqueren.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Obiltoxaximab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Obiltoxaximab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass menschliches IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergeht und bald darauf auf niedrige Konzentrationen abfällt. Folglich kann ein Risiko für gestillte Säuglinge in dieser kurzen Zeit nicht ausgeschlossen werden. Danach könnte die Anwendung von Obiltoxaximab während des Stillens in Betracht gezogen werden, allerdings nur, wenn dies klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Studien zur Fertilität wurden mit Obiltoxaximab nicht durchgeführt.

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

Obiltoxaximab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und Erbrechen nach der Anwendung von Obiltoxaximab SFL auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Obiltoxaximab wurde nur an gesunden erwachsenen Probanden untersucht.

Die Sicherheit von Obiltoxaximab wurde in drei klinischen Studien bei 320 gesunden Probanden (im Alter zwischen 18 und 79 Jahren), die mit einer oder zwei intravenösen 16 mg/kg Dosen behandelt wurden, untersucht.

Insgesamt erhielten 250 der 320 Probanden eine einzelne Dosis von 16 mg/kg Obiltoxaximab. Mit Überempfindlichkeit verbundene Nebenwirkungen (einschließlich Ausschläge) traten bei 9 % (22/250) dieser Probanden auf, mit einem Fall von Anaphylaxie, der während der Infusion auftrat. Die Infusion wurde in 3 % (8/250) der Fälle aufgrund von Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie abgebrochen.

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (4 %, 9/250), Juckreiz (4 %, 9/250) und Urtikaria (2 %, 6/250).

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen innerhalb der ersten drei Stunden nach dem Infusionsbeginn waren Juckreiz (n=7; 2,8 %), Nesselsucht (n=6; 2,4 %), Kopfschmerzen (n=4; 1,6 %), Ausschlag (n=3; 1,2 %), Husten (n=3; 1,2 %), Schwindel (n=3; 1,2 %) (einschließlich Schwindel und posturaler Schwindel).

Die folgenden schweren Nebenwirkungen traten innerhalb der ersten drei Stunden nach der Infusion auf: Urtikaria (n=1, 0,4 %), Juckreiz (n=1, 0,4 %) und Rückenschmerzen (n=1, 0,4 %).

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen innerhalb von 3 bis 24 Stunden nach dem Infusionsbeginn waren Kopfschmerzen (n=3; 1,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 stellt die mit Obiltoxaximab beobachteten Nebenwirkungen bei 250 gesunden humanen Probanden, denen eine einzelne intravenöse Dosis von 16 mg/kg Obiltoxaximab verabreicht wurde, nach Systemorganklasse und Häufigkeit dar.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); und gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4: Bei gesunden erwachsenen Probanden berichtete Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktische Reaktion Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Posturaler Schwindel Hypoästhesie
Augenerkrankungen		Fotophobie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenbeschwerden
Gefäßerkrankungen		Venenentzündung
Atem-, Brustkorb- und mediastinale Beschwerden	Husten	Halsschmerzen Dysphonie Nebenhöhlenverstopfung Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Lippenschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Juckreiz Urtikaria, Ausschlag	Allergische Dermatitis Allgemeiner Ausschlag Exfoliation
Skelettmuskulatur- und Bindegewebsbeschwerden		Schmerzen in den Gliedmaßen Muskelspasmen Muskelzucken Kieferschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Anwendungsstelle	Schmerzen an der Infusionsstelle	Schmerzen Brustkorbbeschwerden Schüttelfrost Müdigkeit Schwellung an der Infusionsstelle Brustschmerzen nicht kardialen Ursprungs Schmerzempfindlichkeit Schmerzen an der Gefäßpunktionsstelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit und Anaphylaxie

Die berichteten Nebenwirkungen bei den 8 Probanden, bei denen die Obiltoxaximab Infusion aufgrund einer möglichen Überempfindlichkeit abgebrochen wurde, umfassten Urtikaria, Ausschlag, Husten, Juckreiz, Schwindel, Halsschmerzen, Dysphonie, Dyspnoe und Brustkorbbeschwerden. Die übrigen Probanden mit Überempfindlichkeit hatten überwiegend hautbezogene Symptome, wie Juckreiz und Ausschlag, und 6 Probanden berichteten über Husten. Die anaphylaktische Reaktion zeichnete sich durch einen diffusen Nesselausschlag über den Großteil des Körpers aus, einschließlich Hals, Brust, Rücken, Oberbauch, Arme und Beine, Atemnot und Husten.

Es gab keinen Nachweis dafür, dass die Überempfindlichkeitsreaktionen und Ausschläge durch die Zytokinausschüttung ausgelöst wurden; es wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Zytokine beobachtet.

Immunogenität

Die Entwicklung von Anti-Obiltoxaximab-Antikörpern wurde bei allen Probanden untersucht, die einzelne und doppelte Dosen von Obiltoxaximab in drei klinischen Studien erhalten haben. Acht Probanden (2,5 % (8/320)), die mindestens eine intravenös verabreichte Dosis Obiltoxaximab erhalten hatten, waren positiv auf behandlungsbedingte Anti-Therapeutische-Antikörper (ATA). Quantitative Titer lagen im niedrigen Bereich zwischen 1:20 und 1:320. Es gab keinen Nachweis für veränderte Pharmakokinetik- oder Toxizitätsprofile bei den Probanden mit einer ATA-Reaktion.

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

Im Falle einer Überdosierung sollten Patienten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsere und Immunglobuline, spezifische Immunglobuline, ATC-Code: J06BB22

Wirkmechanismus

Obiltoxaximab ist ein monoklonaler Antikörper der das protektive Antigen (PA) von *B. anthracis* bindet. Obiltoxaximab hemmt die Bindung von PA an seine Zellrezeptoren und vermeidet so den intrazellulären Eintritt des lethalen Anthraxfaktors und Ödemfaktors, die enzymatischen Toxinkomponenten, die für die pathogenen Wirkungen des Anthraxtoxins verantwortlich sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

Obiltoxaximab bindet freie PA mit einer Affinitäts-Äquilibrium-Dissoziations-Konstante (Kd) von 0,33 nM.

In vitro, bindet Obiltoxaximab PA von den Ames-, Vollum-, und Sterne-Stämme von *B. anthracis*. Das Epitop des PA, an das sich Obiltoxaximab bindet, ist über die bekannten Stämme von *B. anthracis* hinweg konserviert.

In-vitro-Studien eines zellbasierten Assays mithilfe von murinen Makrophagen deuten darauf hin, dass Obiltoxaximab die toxischen Effekte des lethalen Toxins, einer Verbindung aus PA + lethalem Faktor, neutralisiert.

In vivo Wirksamkeitsstudien in New-Zealand-White(NZW)-Hasen und Cynomolgus-Affen, die den Sporen des Ames-Stamm von *B. anthracis* über den Inhalationsweg exponiert wurden, zeigen einen dosisabhängigen Anstieg der Überlebensrate nach der Behandlung mit Obiltoxaximab. Die Exposition gegenüber *B.-anthracis* Sporen führte zur Erhöhung der Konzentrationen von PA im Serum von NZW-Hasen und Cynomolgus-Affen. Nach der Behandlung mit Obiltoxaximab gab es eine Abnahme der PA Konzentrationen beim Großteil der überlebenden Tiere. Die PA-Konzentrationen bei den Placebo-Tieren stiegen an, bis diese starben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Da es weder machbar noch ethisch ist, kontrollierte klinische Studien an Menschen mit Lungen-Milzbrand durchzuführen, basiert die Wirksamkeit von Obiltoxaximab in der Anwendung als Monotherapie im Vergleich zum Placebo für die Behandlung von Lungen-Milzbrand auf den Wirksamkeitsstudien an NZW-Hasen und Cynomolgus-Affen.

In diesen Studien wurden die Tiere der durchschnittlich 200xLD₅₀ aerosolisierten *B. anthracis* Sporen (Ames-Stamm) exponiert, und danach mit Obiltoxaximab zu verschiedenen Zeitpunkten behandelt. In Behandlungsstudien von Lungen-Milzbrand wurde den Tieren eine Behandlung nach dem Auftreten von klinischen Anzeichen oder Symptomen von systemischem Milzbrand verabreicht. In den Postexpositionsprophylaxe-Studien wurden die Tiere nach einer Exposition gegenüber *B. anthracis*, jedoch vor der Entwicklung von Symptomen behandelt. Cynomolgus-Affen wurden bei einem positiven Serum-Elektrochemilumineszenz (ECL)-Assay auf *B.-anthracis*-PA zu einer durchschnittlichen Zeit von 40 Stunden nach der Exposition mit *B. anthracis* behandelt. In NZW-Hasen-Behandlungsstudien wurden die Tiere nach einem positiven ECL-Assay auf PA oder bei anhaltender erhöhter Körpertemperatur über dem Ausgangswert zu einer durchschnittlichen Zeit von 30 Stunden nach der Exposition behandelt. Das Überleben wurde an 28 Tagen nach der Provokation mit *B. anthracis* in den nachstehend beschriebenen Studien bewertet.

Die Wirksamkeit einer einzelnen intravenösen Dosis von Obiltoxaximab als Monotherapie für die Behandlung von Lungen-Milzbrand wurde in einer Studie an NZW-Hasen und drei Studien an Cynomolgus-Affen (AP202, AP204 und AP301) bewertet; alle Studien waren placebokontrolliert, randomisiert und GLP-konform. Die Studien AR033, AP202 und AP301 waren verblindete Studien; die Studie AP204 war eine gruppenverblindete Studie.

Tabelle 5: Überlebensraten in Monotherapie-Wirksamkeitsstudien mit Obiltoxaximab (16 mg/kg)

	Überlebensrate zum Ende der Studie (% [überlebt/n])		p-Wert ²	95-%-KI ³
	Placebo	Obiltoxaximab 16 mg/kg		
Behandlung – NZW-Hasen				
Studie AR033 ¹	0 (0/13)	61,5 % (8/13)	0,0013*	(0,290; 0,861)
Behandlung – Cynomolgus-Affen				
Studie AP204 ¹	6 % (1/16)	46,7 % (7/15)	0,0068*	(0,089; 0,681)
Studie AP202 ¹	0 (0/17)	31,3 % (5/16)	0,0085*	(0,079; 0,587)
Postexpositionsprophylaxe – Cynomolgus-Affen				

Studie AP301 ⁴	18 Stunden nach der Exposition	0 (0/6)	100 % (6/6)	0,0012*	(0,471; 1,000)
	24 Stunden nach der Exposition	--	83 % (5/6)	0,0042*	(0,230; 0,996)
	36 Stunden nach der Exposition	--	50 % (3/6)	0,0345	(-0,037; 0,882)

KI: Konfidenzintervall

¹ Überleben bewertet, 28 Tage nach der Sporenprovokation, alle randomisierten Tiere mit Bakteriämie vor Behandlungsbeginn, Behandlung ausgelöst durch einen signifikanten Anstieg der Körpertemperatur (Studie AR033) oder durch ein positives Ergebnis der protektiven Antigen (PA)-Elektrochemilumineszenz-Probe (Studien AP204 und AP202).

² p-Wert vom 1-seitigen Boschloo-Test (mit Berger-Boos Gamma-Modifikation=0,001) im Placebo-Vergleich

³ Exaktes 95-%-Konfidenzintervall der Differenz in Überlebensrate

⁴ Überleben bewertet, 28 Tage nach der Sporenprovokation

*Zeigt eine statistische Signifikanz auf einem Niveau von 0,025 an

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Obiltoxaximab SFL eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von bazillären Infektionen 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 und aus ethischen Gründen 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

Resorption

Die Pharmakokinetik von Obiltoxaximab ist linear über einem Dosisbereich von 4 mg/kg (das 0,25-Fache der niedrigsten empfohlenen Dosis) bis 16 mg/kg nach einzelner intravenöser Verabreichung bei gesunden Probanden. Nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung von Obiltoxaximab 16 mg/kg bei gesunden, männlichen und weiblichen humanen Probanden, betragen die durchschnittlichen Werte für C_{max} und AUC_{inf} respektive $400 \pm 91,2$ mcg/ml und 5170 ± 1360 mcg·Tag/ml. Die Halbwertszeit von Obiltoxaximab betrug ungefähr 20 Tage (Durchschnittswert).

Verteilung

Das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht war $79,7 \pm 19,2$ ml/kg und größer als das Plasmavolumen, was auf eine gewisse Gewebeverteilung hinweist.

Biotransformation

Es wurden keine formellen Stoffwechselstudien mit Obiltoxaximab durchgeführt. Die Disposition monoklonaler Antikörper beinhaltet generell jedoch die Verteilung über den vaskulären Raum hinaus, mit einer potenziellen Aufnahme in das Gewebe, und Katabolismus durch Proteasen in kleine Peptide und Aminosäuren, die dann in den endogenen Pool aufgenommen oder ausgeschieden werden.

Elimination

Die durchschnittlichen Obiltoxaximab-Clearance-Werte betragen $3,35 \pm 0,932$ ml/d/kg, was viel weniger ist als die glomeruläre Filtrationsrate und darauf hinweist, dass es praktisch keine renale Clearance von Obiltoxaximab gibt.

Besondere Patientengruppen

Auswirkungen von Geschlecht, Alter und Rasse

Obiltoxaximab PK wurden über eine Populations-PK-Analyse bewertet, bei der Serum-Proben von 370 gesunden Probanden verwendet wurden, welche in einer der 4 klinischen Studien eine einzelne intravenöse Dosis erhalten hatten. Basierend auf dieser Analyse hatten das Geschlecht (weiblich versus männlich), die Rasse (nicht kaukasisch versus kaukasisch) oder das Alter (älter versus jung) keine bedeutende Auswirkung auf die PK-Parameter von Obiltoxaximab. Die klinischen Studien mit Obiltoxaximab umfassten jedoch keine ausreichende Anzahl von Probanden im Alter von 65 Jahren und älter, um zu ermitteln, ob ihre PK von denen von jüngeren Probanden abweichen. Von den 320 Probanden in klinischen Studien mit Obiltoxaximab waren 9,4 % (30/320) 65 Jahre und älter, während 2 % (6/320) 75 Jahre und älter waren.

Mit der Körpergröße verbundene Effekte

Die Clearance war bei einem hohen Körpergewicht (109 kg) um ungefähr 38 % höher als bei der Referenzpopulation. Nach gewichtsabhängiger Dosierung (16 mg/kg) führt dies zu einem Anstieg des AUC_{inf} von 12 %, welcher klinisch unbedeutend ist.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Obiltoxaximab wurde bei Kindern nicht untersucht. Die in Tabelle 2 (Abschnitt 4.2) empfohlene Dosierung folgt aus Simulationen, die einen PK-Populationsansatz verwenden, der an die beobachtete Erwachsenen-Exposition gegenüber Obiltoxaximab bei einer Dosis von 16 mg/kg angepasst wurde. Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Dosierung, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei mit Milzbrand infizierten, nicht überlebenden NZW-Hasen und Cynomolgus-Affen, denen zum Zeitpunkt der Bestätigung der Erkrankung Obiltoxaximab intravenös (≥ 4 mg/kg) oder ein Placebo verabreicht wurde, wurden Läsionen des zentralen Nervensystems (ZNS) (Bakterien, Entzündung, Blutung und gelegentlich Nekrose) beobachtet. Mikroskopische Veränderungen in den nicht überlebenden Tieren, die Obiltoxaximab erhielten, waren durch das Vorhandensein extravaskulärer Bakterien bedingt, und kein Ergebnis der Behandlung mit Obiltoxaximab. Es wurde keine Dosis-Reaktions-Relation für die Hirn-Histopathologie identifiziert. Es wurden keine behandlungsbedingten Hirnläsionen bei den mit Milzbrand infizierten, überlebenden NZW-Hasen (an Tag 28) oder Cynomolgus-Affen (bis zu Tag 56) nach einer einzelnen Verabreichung von Obiltoxaximab bei Dosen

bis zu 16 mg/kg und entsprechend bis zu 32 mg/kg/Dosis, beobachtet. Es wurden keine Obiltoxaximab-bedingten, neurobehavioralen Effekte bei den überlebenden, mit Milzbrand infizierten Cynomolgus-Affen nach der Behandlung mit Obiltoxaximab beobachtet.

Eine einzelne embryonal-fötale Entwicklungsstudie wurde bei schwangeren, gesunden NZW-Hasen durchgeführt, denen 4 intravenöse Dosen von Obiltoxaximab bis zu 32 mg/kg verabreicht wurden (das 2-Fache der humanen Dosis auf einer mg/kg-Basis), an den Schwangerschaftstagen 6, 10, 13 und 17. Es wurde keine Schädigung der schwangeren Tiere oder Föten aufgrund von Obiltoxaximab beobachtet. Die kumulative Exposition bei NZW-Hasen (10,000 mcg•Tag/ml) bei einem NOAEL von 32 mg/kg/Dosis (n=4 Dosen) basierend auf $AUC_{0-15 \text{ Tage}}$ waren durchschnittlich das Zweifache der menschlichen männlich und weiblich kombinierten AUC bei einer klinischen intravenös verabreichten Dosis von 16 mg/kg. C_{max} -Werte nach einer 32 mg/kg/Dosis betragen 1180 mcg•Tag/ml.

Untersuchungen zur Karzinogenität, Genotoxizität und Fertilität wurden mit Obiltoxaximab nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80 (E433)
Salzsäure (E507, zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (E524, zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

6 Jahre

Verdünnte Lösung im Infusionsbeutel

Nach der Verdünnung im Infusionsbeutel wurde die chemische, physische und mikrobielle Verwendungsstabilität für 8 Stunden bei Raumtemperatur (20°C – 25°C) oder im Kühlschrank (2°C – 8°C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung schließt Risiken einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn es nicht sofort angewendet wird, liegen Zeit und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

Verdünnte Lösung in Spritze für Infusion

Sobald die verdünnte Obiltoxaximab-SFL-Lösung hergestellt wurde, sollte sie unverzüglich verabreicht und nicht gelagert werden. Nicht verbrauchte Lösung sollte entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

600 mg/6 ml Konzentrat in Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Gummistopfen und

Polypropylenkappe mit Aluminiumsiegel.

Die Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Wichtige Anweisungen zur Zubereitung

- Das Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung überprüft werden. Obiltoxaximab SFL ist eine klare bis opaleszente, farblose bis blassgelbe bis blass bräunlich-gelbe Lösung, die einige wenige durchscheinende bis weiße proteinartige Partikel enthält (die durch lineare Filtration entfernt werden).
- Entsorgen Sie die Durchstechflasche, falls diese verfärbt ist oder Fremdpartikel enthält (siehe Abschnitt 3).
- Schütteln Sie die Durchstechflasche nicht.

Vorbereitung und Verdünnung im Infusionsbeutel

1. Berechnen Sie die benötigten Milligramm Obiltoxaximab durch Multiplikation der empfohlenen mg/kg-KG Dosierung in Tabelle 2 (siehe Abschnitt 4.2) mit dem individuellen Körpergewicht des Patienten in Kilogramm.
2. Berechnen Sie das erforderliche Volumen des Obiltoxaximab-Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung in Millilitern und die Anzahl der erforderlichen Durchstechflaschen, die für die Dosis benötigt werden, durch Division der berechneten Dosis in Milligramm (Schritt 1) durch die Konzentration, 100 mg/ml. Jede einzelne Durchstechflasche ermöglicht die Zuführung von 6 ml Obiltoxaximab-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
3. Wählen Sie einen Infusionsbeutel mit einer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung mit entsprechender Größe für die Injektion. Entnehmen Sie das Volumen aus dem Infusionsbeutel, das dem in Schritt 2 weiter oben berechneten Volumen von Obiltoxaximab in Millilitern entspricht. Entsorgen Sie die aus dem Infusionsbeutel entnommene Lösung.
4. Entnehmen Sie das erforderliche Volumen des Obiltoxaximab-Konzentrats für die Infusionslösung (berechnet aus Schritt 2) aus der (den) Obiltoxaximab-SFL-Durchstechflasche(n). Entsorgen Sie jegliche nicht verwendete Reste, die in der (den) Obiltoxaximab SFL-Durchstechflasche(n) verbleiben.
5. Übertragen Sie das erforderliche Volumen des Obiltoxaximab-Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung in den ausgewählten Infusionsbeutel.
6. Drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
7. Die Infusion muss über eine Zeit von 90 Minuten mit der in Tabelle 3 beschriebenen Infusionsgeschwindigkeit verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2), mittels eines linearen 0,22-Mikrometer-Filters.
8. Die vorbereitete Lösung ist für einen Zeitraum von 8 Stunden stabil, wenn bei Raumtemperatur 20°C bis 25°C gelagert, oder 8 Stunden, wenn im Kühlschrank bei 2°C bis 8°C gelagert.

Vorbereitung und Verdünnung in der Infusionsspritze

1. Berechnen Sie die benötigten Milligramm Obiltoxaximab durch Multiplikation der empfohlenen mg/kg Dosis in Tabelle 2 (siehe Abschnitt 4.2) mit dem individuellen Körpergewicht des Patienten in Kilogramm.
2. Berechnen Sie das erforderliche Volumen des Obiltoxaximab-Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung in Millilitern und die Anzahl der erforderlichen Durchstechflaschen, die für die Dosis benötigt werden, durch Division der berechneten Dosis in Milligramm (Schritt 1) durch die Konzentration, 100 mg/ml. Jede einzelne Durchstechflasche ermöglicht die Zuführung von 6 ml Obiltoxaximab SFL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
3. Wählen Sie eine entsprechende Größe der Spritze für das zu verabreichende Gesamtvolumen der Infusion.
4. Entnehmen Sie das erforderliche Volumen des Obiltoxaximab-Konzentrats für die Infusionslösung (berechnet aus Schritt 2) mithilfe der gewählten Spritze und einem linearen 0,22 Mikrometer Inline Filter. Entsorgen Sie jeglichen nicht verwendeten Rest, der in der (den) Obiltoxaximab SFL-Durchstechflasche(n) verbleibt.
5. Entnehmen Sie eine entsprechende Menge der 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung, um das in Tabelle 2 vorgegebene Gesamt-Infusionsvolumen herzustellen.
6. Lösung sanft mischen. Nicht schütteln.
7. Sofort verabreichen, sobald die verdünnte Obiltoxaximablösung hergestellt wurde. Lösung nicht in der Spritze lagern. Nicht verwendetes Produkt entsorgen.

Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1485

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> und auf der Internetseite <Name der nationalen Behörde (Link)> verfügbar.

ANHANG II

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
Vereinigte Staaten

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

PharmaKorell GmbH
Georges-Köhler-Strasse 2
79539 Lörrach
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (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).

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
<p>Um die Obiltoxaximab-PK-Methode (GCL-160) im humanen Serum zu validieren, sollte die Zulassungsinhaberin die Ergebnisse der Assay-Validierung für die folgenden Aspekte übermitteln, bevor der Assay zur Probenanalyse für die klinische Studie AH501 Anwendung findet: Wechselwirkung durch PA (63 und 83), EF, LF und ADAs, und Assay-Leistung im hämolytischen und lipämischen Serum. Parallelismus sollte mit den aufgetretenen Proben aus der geplanten Open-Label-Feldstudie AH501 überprüft werden.</p>	<p>Zusammen mit dem endgültigen klinischen Bericht von Studie AH501 vorzulegen</p>
<p>Um die klinische Reaktion, Sicherheit und Tolerabilität zu bewerten, einschließlich des Krankheitsverlaufs und der Überlebensrate bei Probanden mit vermuteten, wahrscheinlichen oder bestätigten Fällen von Lungen-Milzbrand, die mit Obiltoxaximab behandelt werden, sollte die Zulassungsinhaberin bei Auftreten eines Anthrax-Ausbruchs in den Ländern, in denen Obiltoxaximab zugelassen und verfügbar ist, gemäß einem vereinbarten Protokoll eine Open-Label-Feldstudie AH501 durchführen sowie die Ergebnisse des Finalen Studienreports einreichen.</p>	<p>Vorzulegende Jahresberichte</p> <p>Der endgültige Bericht wird nicht später als 12 Monate nach der letzten Anwendung von Obiltoxaximab oder der letzten Erhebung von Daten im Fall der rückwirkenden Datenerhebung vorgelegt.</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Obiltoxaximab SFL 100 mg/ml steriles Konzentrat
Obiltoxaximab

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml: 100 mg Obiltoxaximab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Bestandteile: Histidin, Sorbitol, E433, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
600 mg/6 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
i.v. nach Verdünnung.
Nur zum einmaligen Gebrauch.
Nicht schütteln.

QR-Code sollte enthalten sein + www.obiltoxaximab-sfl.eu

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

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1485

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

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

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

Obiltoxaximab SFL 100 mg/ml steriles Konzentrat
Obiltoxaximab
i.v. nach Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.

3. VERFALLSDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

600 mg/6 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Obiltoxaximab SFL 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Obiltoxaximab

▼ 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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Obiltoxaximab SFL und wofür wird es angewendet?

Obiltoxaximab SFL enthält den Wirkstoff Obiltoxaximab. Obiltoxaximab ist ein monoklonaler Antikörper, eine Art von Protein, das sich an die Toxine bindet, welche von den Bakterien erzeugt werden, die Milzbrand verursachen, und diese inaktiviert.

Obiltoxaximab SFL wird zusammen mit Antibiotika zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Milzbrand verwendet, der durch Einatmen der Bakterien verursacht wurde (Lungen-Milzbrand).

Obiltoxaximab SFL kann auch verwendet werden, wenn Sie möglicherweise mit Anthrax-Bakterien oder Sporen Kontakt hatten aber keine Symptome der Erkrankung zeigen, und keine andere Behandlung verfügbar und angemessen ist.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Obiltoxaximab SFL beachten?

Obiltoxaximab SFL sollte Ihnen nicht verabreicht werden

- wenn Sie allergisch gegen Obiltoxaximab oder einen der (in Abschnitt 6 genannten) sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Obiltoxaximab SFL gegeben wird;

- wenn Sie (oder Ihr Kind) an erblicher Fruktoseintoleranz leiden (HFI), einer seltenen genetischen Krankheit, oder wenn Ihr Kind keine süßen Speisen oder Getränke mehr einnehmen kann, weil ihm danach schlecht ist, es erbricht oder unangenehme Nebenwirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall hat.

Allergische Reaktionen, die nach der Behandlung mit Obiltoxaximab SFL auftreten können, können manchmal schwerwiegend sein. Ihnen wird möglicherweise vor der Behandlung mit Obiltoxaximab SFL ein Antihistaminikum verabreicht, um das Risiko einer allergischen Reaktion zu reduzieren.

Einnahme von Obiltoxaximab SFL zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Ihnen können Antibiotika verabreicht werden (z. B. Ciprofloxacin) um die Behandlung von Lungen-Milzbrand zu unterstützen.

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.

Es ist nicht bekannt, ob Obiltoxaximab SFL Ihrem ungeborenen Kind schaden könnte.

Es ist nicht bekannt, ob Obiltoxaximab SFL in die Muttermilch übergeht. Sie und Ihr Arzt werden darüber entscheiden, ob Sie nach dem Erhalt von Obiltoxaximab SFL stillen sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Obiltoxaximab SFL kann Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und Erbrechen verursachen. Dies kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Obiltoxaximab SFL enthält Sorbitol (E420)

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose.

Wenn Sie oder Ihr Kind an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie oder Ihr Kind dieses Arzneimittel nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann. Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie oder Ihr Kind an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) leiden, oder Ihr Kind nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen kann, weil ihm übel wird, es erbrechen muss oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

Obiltoxaximab SFL enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 6 ml Durchstechflasche Obiltoxaximab SFL, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Obiltoxaximab SFL anzuwenden?

Obiltoxaximab SFL wird Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gegeben. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird die Dosis basierend auf Ihrem Gewicht (bzw. dem Gewicht Ihres Kindes) berechnen.

Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder der Apotheker werden das Arzneimittel für die Infusion vorbereiten.

Die Obiltoxaximab SFL Lösung wird als Infusion (Tropf) über 90 Minuten in eine Vene, üblicherweise in Ihrem Arm, verabreicht. Sie werden während der Verabreichung von Obiltoxaximab SFL sowie mindestens eine Stunde nach der Infusion überwacht.

Bevor Ihnen Obiltoxaximab SFL verabreicht wird, werden Ihnen üblicherweise Arzneimittel zur Vermeidung oder Reduzierung allergischer Reaktionen verabreicht.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Informieren Sie Ihren Arzt oder die Ihnen die Infusion verabreichende Person unverzüglich, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Juckreiz, Ausschlag, Atemnot oder Keuchatmung – dies können Anzeichen einer allergischen Reaktion (Überempfindlichkeit) sein.

Weitere mögliche Nebenwirkungen von Obiltoximab SFL können sein:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Husten
- Schmerzen an der Infusionsstelle
- Juckreiz, Hautausschlag, einschließlich eines juckenden Hautausschlags (Nesselausschlag)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Allergische Reaktionen
- Schwindel
- Taubheit
- Optische Lichtempfindlichkeit (Fotophobie)
- Unwohlsein im Ohr
- Halsschmerzen
- Heisere Stimme
- Nebenhöhlenverstopfung
- Kurzatmigkeit
- Lippenschmerzen
- Ekzeme, abschuppende Haut
- Muskelzucken, Muskelkrämpfe
- Müdigkeit
- Schüttelfrost (Kältegefühl)
- Brustkorbbeschwerden
- Allgemeine Schmerzen, die Gliedmaßen, den Brustkorb, Kiefer, Muskeln, Bänder, Sehnen oder Knochen betreffende Schmerzen
- Schwellung, Schmerzen oder Phlebitis (Venenentzündung) an der Injektionsstelle

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. 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 Obiltoximab SFL aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „EXP“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Verdünnung im Infusionsbeutel wurde die chemische, physische und mikrobielle Verwendungsstabilität für 8 Stunden bei Raumtemperatur (20°C – 25°C) oder im Kühlschrank (2°C – 8°C) nachgewiesen.

Nach der Verdünnung von Obiltoxaximab SFL in einer Spritze für die Infusion, sollte es sofort verabreicht und nicht gelagert werden. Nicht verbrauchte Lösung sollte entsorgt werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Obiltoxaximab SFL enthält

- Der Wirkstoff ist Obiltoxaximab. Jeder ml Konzentrat enthält 100 mg Obiltoxaximab. Jede 6-ml-Durchstechflasche enthält 600 mg Obiltoxaximab.
- Die übrigen Inhaltsstoffe sind Histidin, Sorbitol(E420), Polysorbat 80 (E433), Salzsäure (E507) und Natriumhydroxid (E524). Siehe auch Abschnitt 2 „Obiltoxaximab SFL enthält Sorbitol“.

Wie Obiltoxaximab SFL aussieht und Inhalt der Packung

Obiltoxaximab SFL ist ein klares bis opaleszentes, farbloses bis blassgelbes bis blass bräunlich-gelbes Konzentrat zur Herstellung einer Lösung.

Obiltoxaximab SFL ist in Verpackungen erhältlich, die 1 Durchstechflasche enthalten.

Pharmazeutischer Unternehmer

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

Hersteller

PharmaKorell GmbH
Georges-Köhler-Strasse 2
79539 Lörrach
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung und aus ethischen Gründen 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>. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

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

Weitere Informationen: www.obiltoxaximab-sfl.eu QR-Code sollte enthalten sein

Anhang IV

**Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Erteilung der Genehmigung
für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.