

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nuwiq 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nuwiq 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nuwiq 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nuwiq 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nuwiq 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nuwiq 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Nuwiq 4000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Nuwiq 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 250 I.E. des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Nach Auflösen enthält Nuwiq 250 I.E. pro mL ungefähr 100 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

### Nuwiq 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 500 I.E. des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Nach Auflösen enthält Nuwiq 500 I.E. pro mL ungefähr 200 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

### Nuwiq 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 1000 I.E. des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Nach Auflösen enthält Nuwiq 1000 I.E. pro mL ungefähr 400 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

### Nuwiq 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 2000 I.E. des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Nach Auflösen enthält Nuwiq 2000 I.E. pro mL ungefähr 800 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

### Nuwiq 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 2500 I.E. des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Nach Auflösen enthält Nuwiq 2500 I.E. pro mL ungefähr 1000 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

### Nuwiq 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 3000 I.E. des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Nach Auflösen enthält Nuwiq 3000 I.E. pro mL ungefähr 1200 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

### Nuwiq 4000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominell 4000 I.E. des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Nach Auflösen enthält Nuwiq 4000 I.E. pro mL ungefähr 1600 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa.

Die Aktivität (I.E.) wird unter Verwendung des chromogenen Tests gemäß dem Europäischen Arzneibuch bestimmt. Die spezifische Aktivität von Nuwiq beträgt ungefähr 9500 I.E./mg Protein.

Simoctocog alfa [humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA)] ist ein gereinigtes Protein, bestehend aus 1440 Aminosäuren. Die Aminosäuresequenz ist vergleichbar mit der 90- und 80-kDa-Form des humanen Plasma-Faktor VIII (d.h., die B-Domäne ist entfernt). Nuwiq wird mittels rekombinanter DNS-Technologie in genetisch veränderten, menschlichen, embryonalen Nierenzellen (HEK) der Zelllinie HEK-293F hergestellt. Materialien menschlichen oder tierischen Ursprunges werden weder während der Herstellung noch dem fertigen Produkt hinzugefügt.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Ein mL rekonstituierter Lösung enthält 7,35 mg Natrium (18,4 mg Natrium pro Durchstechflasche). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: weißes bis cremefarbenes, krümeliges Pulver.

Lösung: eine klare, farblose Flüssigkeit.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines in der Behandlung der Hämophilie erfahrenen Arztes erfolgen.

#### Therapieüberwachung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeit werden im Verlauf der Behandlung geeignete Bestimmungen der Faktor VIII-Spiegel empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor VIII kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten zeigt. Eine auf dem Körpergewicht basierende Dosis kann bei unter- oder übergewichtigen Patienten eine Anpassung erfordern. Vor allem bei großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Kontrolle der Substitutionstherapie mithilfe der Gerinnungsanalyse (Faktor VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen *In-vitro*-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität in Blutproben des Patienten, können die Ergebnisse der Faktor VIII-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden. Es können auch signifikante Unterschiede in den Ergebnissen des aPTT-basierten einstufigen Gerinnungstests und des chromogenen Tests nach Ph. Eur. auftreten. Dies ist vor allem beim Wechsel des Labors und/oder der Test-Reagenzien von Bedeutung.

#### Dosierung

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richtet sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Anzahl der verabreichten Faktor VIII-Einheiten wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, bezogen auf den aktuellen WHO-Konzentratstandard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder in Prozent (bezogen auf humanes Normalplasma) oder vorzugsweise in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Faktor VIII-Standard im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem mL humanem Normalplasma.

#### Bedarfstherapie

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII-Dosis basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass eine Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um ungefähr 2% der normalen Aktivität oder 2 I.E./dL erhöht. Die erforderliche Dosis wird anhand der folgenden Formel ermittelt:

$$\text{Erforderliche Einheiten} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschter Faktor VIII-Anstieg (\%)} (\text{I.E./dL}) \times 0,5 (\text{I.E./kg pro I.E./dL})$$

$$\text{Erwarteter Faktor VIII-Anstieg (\% des Normalwerts)} = \frac{2 \times \text{verabreichte I.E.}}{\text{Körpergewicht (kg)}}$$

Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

Im Falle der folgenden Blutungsereignisse sollte die Faktor VIII-Aktivität nicht unter die angegebene Plasmaaktivität (in % des Normalwerts oder I.E./dL) im entsprechenden Zeitraum fallen. Die Angaben in der nachstehenden Tabelle können als Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

<b>Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs</b>	<b>Erforderlicher Faktor VIII-Spiegel (%) (I.E./dL)</b>	<b>Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/ Dauer der Therapie (Tage)</b>
<u>Blutung</u>		
Beginnende Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich	20–40	Alle 12 bis 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die durch Schmerzen erkennbare Blutung gestillt ist oder eine Heilung erreicht ist.
Größere Gelenkblutungen, Muskelblutung oder Hämatome	30–60	Infusion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen, über 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akuten Beeinträchtigungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis der Patient außer Gefahr ist.
<u>Chirurgischer Eingriff</u>		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30–60	Alle 24 h, mindestens 1 Tag, bis eine Heilung eintritt.
Größere Eingriffe	80–100 (prä- und postoperativ)	Infusion alle 8-24 h wiederholen, bis eine angemessene Wundheilung erzielt ist. Dann die Therapie für mindestens 7 Tage weiterführen, um eine Faktor VIII-Aktivität von 30% bis

<b>Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs</b>	<b>Erforderlicher Faktor VIII-Spiegel (%) (I.E./dL)</b>	<b>Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/ Dauer der Therapie (Tage)</b>
		60% (I.E./dL) aufrechtzuerhalten.

### Prophylaxe

Übliche Dosen zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind 20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht in Abständen von 2 bis 3 Tagen. Die Behandlung kann je nach Ansprechen des Patienten angepasst werden.

In manchen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen erforderlich sein.

### Kinder und Jugendliche

Die Dosierung ist bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen gleich; allerdings können bei Kindern und Jugendlichen kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig sein. Zur Zeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1, und 5.2 beschrieben.

### Art der Anwendung

Nuwiq ist für die intravenöse Anwendung bestimmt.

Es wird empfohlen, nicht mehr als 4 mL pro Minute zu verabreichen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels 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**

### Überempfindlichkeit

Wie bei jedem intravenösen Proteinprodukt sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Nuwiq enthält neben Faktor VIII Spuren anderer menschlicher Proteine aus den Wirtszellen. Wenn Überempfindlichkeitssymptome auftreten, sollten die Patienten angewiesen werden, das Arzneimittel sofort abzusetzen und ihren Arzt zu kontaktieren. Patienten sollten über Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden, wie zum Beispiel Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Keuchen, Hypotonie und anaphylaktischer Schock.

Im Falle eines Schocks sind die medizinischen Standards für die Behandlung von Schockzuständen zu befolgen.

### Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG Immunglobuline, die in Bethesda Einheiten (B.E.) pro mL Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am höchsten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 100 Expositionstagen bilden.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und anamnestisch bekannter Inhibitorentwicklung wurde, nach Umstellung von einem rekombinanten Faktor VIII-Produkt auf ein anderes, das Wiederauftreten von (niedrigtitrigen) Inhibitoren beobachtet. Daher wird empfohlen, alle Patienten nach jeder Umstellung auf ein anderes Produkt sorgfältig auf die Inzidenz von Inhibitoren zu testen.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren, die nur vorübergehend vorhanden sind oder dauerhaft niedrigtitrig bleiben, ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor VIII Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor VIII Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor VIII Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

#### Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

#### Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentraler Venenkatheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko ZVK-assoziiierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Thrombose an der Katheterstelle berücksichtigt werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Nuwiq den Namen und die Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, damit jederzeit ein Zusammenhang zwischen Patient und der Produktcharge hergestellt werden kann.

#### Kinder und Jugendliche

Die aufgelisteten Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene, Kinder und Jugendliche gleichermaßen.

#### Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen (Natriumgehalt)

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass ein Patient, je nach Körpergewicht und Dosierung, mehr als eine Durchstechflasche erhält (siehe Abschnitt 2 für den Gehalt pro Durchstechflasche). Dies muss von Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät erhalten, berücksichtigt werden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Nuwiq durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Mit Nuwiq wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt.

Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Nuwiq bei Schwangeren und stillenden Müttern vor. Daher sollte Nuwiq während der Schwangerschaft und der Stillzeit nur dann angewandt werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Nuwiq hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In seltenen Fällen wurden bei Faktor VIII-Präparaten Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen (wie z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Gesichtsrötung und Hitzegefühl (Flushing), Kopfschmerzen, Nesselausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Hautausschlag, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Urtikaria einschließlich generalisierter Urtikaria, Erbrechen, Keuchen) beobachtet. In einigen Fällen können sich diese Symptome/Reaktionen zur schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich Nuwiq, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

### Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Nuwiq an zuvor behandelten Kindern (2 bis 11 Jahre, n = 58), Jugendlichen (12 bis 17 Jahre, n = 3) und erwachsenen Patienten (n = 129) mit schwerer Hämophilie A wurden bei 8 Patienten (4 Erwachsenen, 4 Kindern) insgesamt 12 unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) (8 bei Erwachsenen, 4 bei Kindern) berichtet.

Die nachfolgende Tabelle 1 entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und Preferred Term-Level).

Die Häufigkeiten wurden gemäß folgender Konvention beurteilt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1. Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) in klinischen Studien**

MedDRA-Systemorganklasse	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämorrhagische Anämie Faktor VIII-Inhibition	Gelegentlich* Gelegentlich (PTPs) <sup>#</sup> Sehr häufig (PUPs) <sup>#</sup>
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig*
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesien Kopfschmerzen Schwindelgefühl	Gelegentlich* Gelegentlich* Gelegentlich*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel	Gelegentlich*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Gelegentlich*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Gelegentlich*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Entzündung an der Injektionsstelle Schmerzen an der Injektionsstelle Unwohlsein	Häufig* Gelegentlich* Gelegentlich* Gelegentlich*
Untersuchungen	Nicht-neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII (bei zuvor behandelten Patienten)	Gelegentlich*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Gelegentlich*

\*Berechnet als Patienten mit UAWs pro Gesamtzahl der 280 Studienpatienten, von denen 190 zuvor behandelte Patienten und 90 zuvor unbehandelte Patienten waren.

# Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen Faktor VIII Präparaten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten, PUPs = zuvor unbehandelte Patienten.

#### Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Ein nicht-neutralisierender Antikörper gegen Faktor VIII wurde bei einem erwachsenen Patienten festgestellt (siehe Tabelle 1). Die Probe wurde vom Zentrallabor in 8 Verdünnungen getestet. Nur bei Verdünnungsfaktor 1 war das Ergebnis positiv und der Antikörpertiter war sehr niedrig. Eine inhibitorische Aktivität, gemäß modifiziertem Bethesda-Test, wurde bei diesem Patienten nicht festgestellt. Die klinische Wirksamkeit und die *In-vivo*-Recovery von Nuwiq waren bei diesem Patienten nicht beeinträchtigt.

#### Kinder und Jugendliche

Es wird davon ausgegangen, dass die Häufigkeit, die Art und der Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen die gleichen sind, wie bei Erwachsenen.

#### 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**

Es sind keine Fälle einer Überdosierung bekannt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihäorrhagika, Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02BD02.

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit verschiedenen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie-A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor. Aktivierter Faktor VIII wirkt als Kofaktor für aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und führt so zur Bildung eines Gerinnsels. Hämophilie A ist eine X chromosomalgebundene, erbliche Störung der Blutgerinnung, aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C -Spiegel. Als Folge treten starke Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen auf. Diese können spontan oder als Folge von Unfällen oder chirurgischen Traumata entstehen. Die Substitutionstherapie hebt den Plasmaspiegel des Faktor VIII an und ermöglicht so eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung.

Die Immunogenität von Nuwiq wurde in klinischen Studien bei 190 zuvor behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht (129 Erwachsene sowie 61 Kinder). Bei keinem dieser Patienten entwickelten sich Inhibitoren.

#### Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis 65 Jahren

*Prophylaxe:* In einer klinischen Studie mit 32 erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A lag der mittlere Verbrauch von Nuwiq zur Prophylaxe bei 468,7 I.E./kg/Monat.

*Behandlung von Blutungen:* Die mittlere Dosis zur Behandlung von Episoden mit Durchbruchblutungen betrug 33,0 I.E./kg bei diesen Patienten unter prophylaktischer Behandlung. In einer anderen klinischen Studie erhielten 22 erwachsene Patienten eine Bedarfsbehandlung. Insgesamt



wurden 986 Blutungsepisoden mit einer mittleren Dosis von 30,9 I.E./kg behandelt. Im Allgemeinen waren für leichte Blutungen etwas niedrigere und für schwerere Blutungen bis zu dreifach höhere mittlere Dosen erforderlich.

*Individualisierte Prophylaxe:* Die individualisierte PK-basierte Prophylaxe wurde bei 66 erwachsenen vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht. Nach einer 1-3-monatigen Standard-Prophylaxe-Phase (Dosisgabe jeden zweiten Tag oder dreimal wöchentlich) wurden 44 (67 %) Patienten auf ein PK-basiertes Dosierungsschema umgestellt, und 40 Patienten schlossen die 6-monatige Prophylaxe gemäß dem zugewiesenen Dosierungs- und Behandlungsschema ab. Von diesen Patienten wurden 34 (85 %) zweimal wöchentlich oder seltener behandelt. Bei 33 (82,5 %) Patienten traten keine Blutungen auf, und 36 (90,0 %) Patienten hatten keine spontanen Blutungen. Die annualisierte Blutungsrate (ABR; Mittelwert  $\pm$  SD) betrug  $1,2 \pm 3,9$  und die mittlere Dosis  $\pm$  SD lag bei  $52,2 \pm 12,2$  I.E./kg pro Injektion bzw.  $99,7 \pm 25,6$  I.E./kg pro Woche. Es gilt zu beachten, dass die ABR zwischen verschiedenen Faktorkonzentrationen und zwischen verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

### Kinder und Jugendliche

Die Daten wurden bei 29 zuvor behandelten Kindern zwischen 2 und 5 Jahren, 31 Kindern zwischen 6 und 12 Jahren und einem Jugendlichen von 14 Jahren erhoben. Die mittlere Dosis pro prophylaktischer Infusion lag bei 37,8 I.E./kg. Zwanzig Patienten verwendeten mittlere Dosen von mehr als 45 I.E./kg. Der mittlere Verbrauch von Nuwiq zur Prophylaxe pro Monat lag bei 521,9 I.E./kg. Für die Behandlung von Blutungen bei Kindern war eine höhere Dosis Nuwiq (43,9 I.E./kg) erforderlich als bei Erwachsenen (33,0 I.E./kg) und eine höhere mittlere Dosis war für die Behandlung von moderaten bis schweren als für leichte Blutungen (78,2 I.E./kg vs. 41,7 I.E./kg) erforderlich. Bei jüngeren Kindern waren im Allgemeinen höhere mittlere Dosen erforderlich (6-12 Jahre: 43,9 I.E./kg; 2-5 Jahre: 52,6 I.E./kg). Diese Daten wurden durch die Langzeitbeobachtung von 49 dieser Kinder gestützt, die über einen zusätzlichen medianen Zeitraum von ca. 30 Monaten (Bereich von 9,5 bis 52 Monate) behandelt wurden: innerhalb diesen Zeitraums wiesen 45 % der Kinder keine spontanen Blutungen auf.

Zurzeit läuft eine offene klinische Studie mit zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (< 1 % FVIII:C).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Nuwiq eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Erwachsene

**Tabelle 2. Pharmakokinetik-(PK)-Parameter für Nuwiq (Dosis: 50 I.E./kg) bei erwachsenen vorbehandelten Patienten (im Alter von 18-65 Jahren) mit schwerer Hämophilie A (n = 20)**

PK-Parameter	Chromogener Test	
	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Bereich)
AUC (h*I.E./mL)	22,6 $\pm$ 8,0	22,3 (8,4 – 38,1)
T <sub>1/2</sub> (h)	14,7 $\pm$ 10,4	12,5 (5,4 – 55,6)
IVR (%/I.E./kg)	2,5 $\pm$ 0,4	2,5 (1,7 – 3,2)
CL (mL/h/kg)	3,0 $\pm$ 1,2	2,7 (1,5-6,4)

AUC = Fläche unter der Kurve (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = terminale Halbwertszeit, IVR = inkrementelle *In-Vivo*-Recovery, CL = Clearance, SD = Standardabweichung

**Tabelle 3. PK-Parameter für Nuwiq (Dosis: 50 I.E./kg) bei vorbehandelten Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A (n = 12)**

PK-Parameter	Chromogener Test
--------------	------------------

	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Bereich)
AUC (h*I.E./mL)	13,2 $\pm$ 3,4	12,8 (7,8 – 19,1)
T <sub>1/2</sub> (h)	10,0 $\pm$ 1,9	9,9 (7,6 – 14,1)
IVR (%/I.E./kg)	1,9 $\pm$ 0,4	1,9 (1,2 – 2,6)
CL (mL/h/kg)	4,3 $\pm$ 1,2	4,2 (2,8 - 6,9)

AUC = Fläche unter der Kurve (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = terminale Halbwertszeit,  
IVR = inkrementelle *In-Vivo*-Recovery, CL = Clearance, SD = Standardabweichung

**Tabelle 4. PK-Parameter für Nuwiq (Dosis: 50 I.E./kg) bei vorbehandelten Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit schwerer Hämophilie A (n = 13)**

PK-Parameter	Chromogener Test	
	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Bereich)
AUC (h*I.E./mL)	11,7 $\pm$ 5,3	10,5 (4,9 – 23,8)
T <sub>1/2</sub> (h)	9,5 $\pm$ 3,3	8,2 (4,3 – 17,3)
IVR (%/I.E./kg)	1,9 $\pm$ 0,3	1,8 (1,5 – 2,4)
CL (mL/h/kg)	5,4 $\pm$ 2,4	5,1 ( 2,3 – 10,9)

AUC = Fläche unter der Kurve (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = terminale Halbwertszeit,  
IVR = inkrementelle *In-Vivo*-Recovery, CL = Clearance, SD = Standardabweichung

#### Kinder und Jugendliche

Wie aus der Literatur bekannt, waren bei jüngeren Kindern Recovery und Halbwertszeit niedriger und die Clearance höher als bei Erwachsenen, was teilweise am bekanntermaßen höheren Plasmavolumen pro Kilogramm Körpergewicht bei jüngeren Patienten liegen könnte.

#### Gewichtsangepasste Untergruppen

**Tabelle 5. Gewichtsangepasste PK-Parameter für Nuwiq (Dosis: 50 I.E./kg) bei erwachsenen vorbehandelten Patienten (im Alter von 18-65 Jahren) mit schwerer Hämophilie A (n = 20)**

PK-Parameter	Alle (n=20)	Normalgewichtige (n=14)	Präadipöse (n=4)	Adipöse (n=2)
<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD gemäß chromogenem Test</b>				
AUC (h*I.E./mL)	22,6 $\pm$ 8,0	20,4 $\pm$ 6,9	24,9 $\pm$ 8,9	33,5 $\pm$ 6,5
T <sub>1/2</sub> (h)	14,7 $\pm$ 10,4	14,7 $\pm$ 12,1	13,4 $\pm$ 5,9	17,2 $\pm$ 4,8
IVR (%/I.E./kg)	2,5 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,4	2,7 $\pm$ 0,4	2,8 $\pm$ 0,3
CL (mL/h/kg)	3,0 $\pm$ 1,2	3,2 $\pm$ 1,3	2,6 $\pm$ 1,0	1,8 $\pm$ 0,4
<b>Median (Bereich) gemäß chromogenem Test</b>				
AUC (h*I.E./mL)	22,3 (8,4 – 38,1)	21,2 (8,4 – 32,6)	23,3 (17,4 – 35,5)	33,5 (28,9 – 38,1)
T <sub>1/2</sub> (h)	12,5 (5,4 – 55,6)	12,3 (5,4 – 55,6)	11,2 (9,3 – 22,0)	17,2 (13,8 – 20,6)
IVR (%/I.E./kg)	2,5 (1,7 – 3,2)	2,4 (1,7 – 3,1)	2,8 (2,3 – 3,2)	2,8 (2,6 – 3,0)
CL (mL/h/kg)	2,7 (1,5 – 6,4)	2,8 (1,7 – 6,4)	2,5 (1,6 – 3,7)	1,8 (1,5 – 2,0)

Normalgewichtige: BMI 18,5-25 kg/m<sup>2</sup>, Präadipöse: BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>, Adipöse: BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, SD = Standardabweichung

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nuwiq wurde in präklinischen Studien eingesetzt, um bei hämophilen Hunden die Hämostase sicher und wirksam wiederherzustellen. Toxikologische Studien zeigten, dass die lokale intravenöse Verabreichung und systemische Exposition von Labortieren (Ratten und Cynomolgus-Affen) gut vertragen wurde.

Aufgrund der Immunreaktion auf heterologe Proteine bei allen nicht-humanen Säugetierarten wurden mit Nuwiq keine spezifischen Studien mit wiederholter Verabreichung über einen längeren Zeitraum durchgeführt (wie z.B. Studien zu Reproduktionstoxizität, chronischer Toxizität und Kanzerogenität).

Es wurden keine Studien zum mutagenen Potential von Nuwiq durchgeführt.

*Ex-Vivo*-Untersuchungen mit Hilfe eines kommerziellen Test-Kits zur Quantifizierung der T-Zell-Antwort auf Proteintherapeutika zeigen ein niedriges Risiko von Immunogenität an.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Pulver

Saccharose  
Natriumchlorid  
Calciumchlorid-Dihydrat  
Argininhydrochlorid  
Natriumcitrat-Dihydrat  
Poloxamer 188

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

Es dürfen nur die mitgelieferten Infusionssets verwendet werden, da Therapieversagen als Folge einer Adsorption von humanem Gerinnungsfaktor VIII an der inneren Oberfläche mancher Infusionssets auftreten kann.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

Während der Haltbarkeitsdauer kann das Produkt einmal für maximal einen Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) aufbewahrt werden. Sobald das Arzneimittel aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgestellt werden. Bitte vermerken Sie den Beginn der Lagerung bei Raumtemperatur auf dem Umkarton.

#### Nach Rekonstitution

Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Stabilität bei Lagerung bei Raumtemperatur für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das gebrauchsfertige Arzneimittel sofort nach Rekonstitution verwendet werden. Wird das gebrauchsfertige Arzneimittel nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeit und die Bedingungen vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die rekonstituierte Lösung ist bei Raumtemperatur aufzubewahren. Nach der Rekonstitution nicht kühlen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um das Produkt vor Licht zu schützen.

Für Hinweise zur Lagerung bei Raumtemperatur und zu den Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält:

- 1 Durchstechflasche (Glas, Typ I) mit Pulver mit 250, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 oder 4000 I.E. Simoctocog alfa, verschlossen mit Bromobutylstopfen und Aluminiumbördelkappe mit Flip-off-Verschluss.
- Lösungsmittel: 1 Fertigspritze aus Borosilikatglas mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke
- 1 steriler Durchstechflaschen-Adapter zur Rekonstitution, 1 Flügelkanüle (Butterfly) und 2 Alkoholtupfer

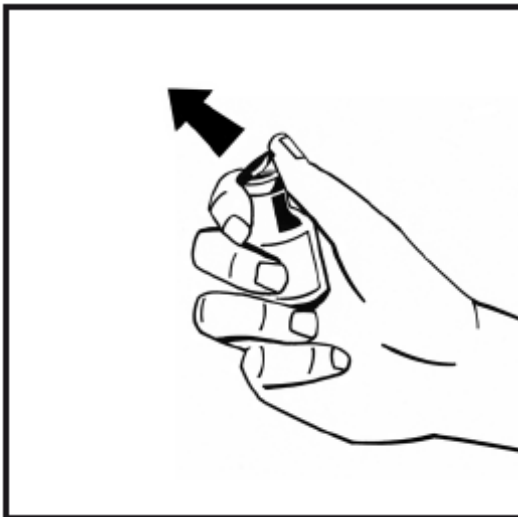
## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver darf nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (2,5 mL Wasser für Injektionszwecke) und unter Verwendung des mitgelieferten Injektionssets rekonstituiert werden. Die Durchstechflasche sollte vorsichtig geschwenkt werden, bis das gesamte Pulver aufgelöst ist. Nach der Rekonstitution sollte die Lösung wieder in die Spritze aufgezogen werden.

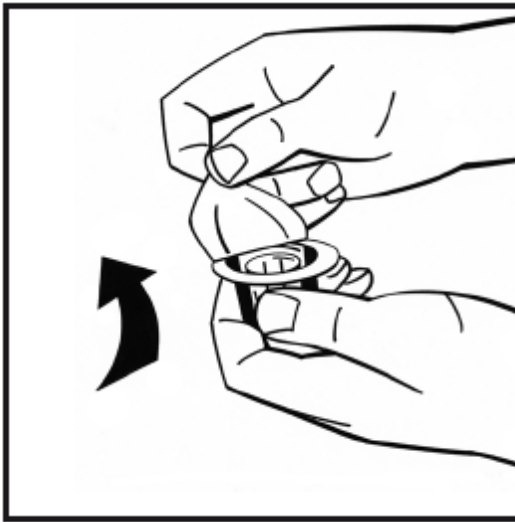
Das rekonstituierte Arzneimittel muss vor der Verabreichung per Sichtkontrolle auf Partikel und Verfärbungen hin geprüft werden. Das rekonstituierte Arzneimittel ist eine klare, farblose Lösung, die frei von Fremdkörpern ist und einen pH-Wert zwischen 6,5 und 7,5 aufweist. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

### Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung

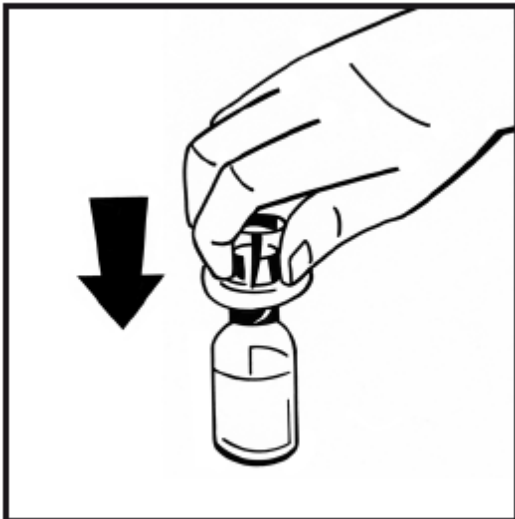
1. Bringen Sie die Lösungsmittelspritze (mit Wasser für Injektionszwecke) und das Pulver in der verschlossenen Durchstechflasche vor der Anwendung auf Zimmertemperatur. Sie können dazu die Behälter in den Händen halten, bis sie sich so warm wie Ihre Hände anfühlen. Wenden Sie keine andere Methode zum Aufwärmen der Durchstechflasche und der Fertigspritze an. Diese Temperatur muss während der Rekonstitution beibehalten werden.
2. Entfernen Sie den Flipp-off-Verschluss aus Plastik von der Durchstechflasche mit dem Pulver, so dass der mittlere Teil des Gummistopfens sichtbar wird. Entfernen Sie nicht den grauen Stopfen oder den Metallring (Bördelkappe) am oberen Ende der Durchstechflasche.



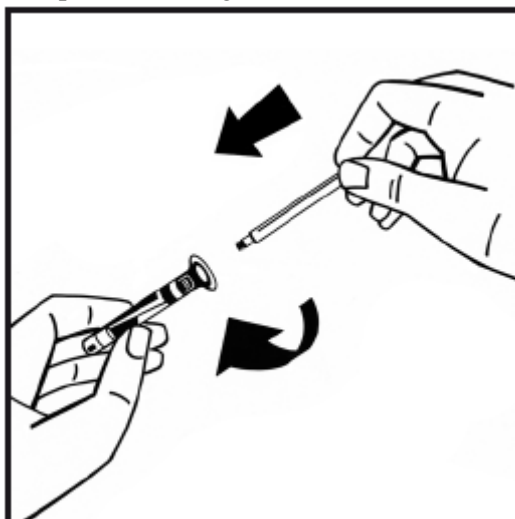
3. Wischen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den Alkohol trocknen.
4. Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters ab. Nehmen Sie den Adapter nicht aus seiner Verpackung.



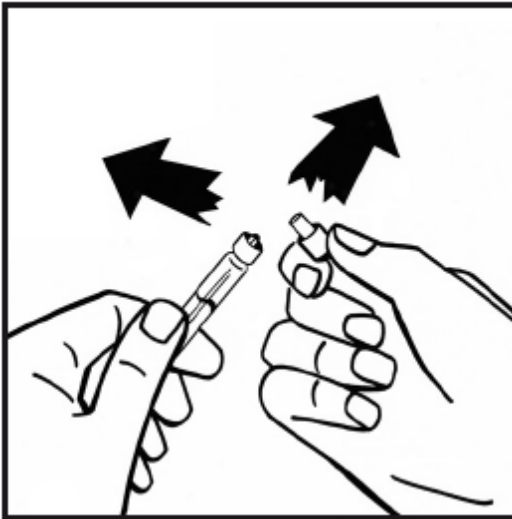
5. Stellen Sie die Durchstechflasche mit dem Pulver auf eine ebene Unterlage und halten Sie sie fest. Nehmen Sie den Adapter mit seiner Verpackung und platzieren Sie den Durchstechflaschen-Adapter mittig über dem Gummistopfen der Durchstechflasche mit dem Pulver. Drücken Sie die Adapterverpackung mit dem Adapter kräftig auf, bis der Adapterdorn den Gummistopfen durchdringt. Dabei rastet der Adapter auf der Durchstechflasche ein.



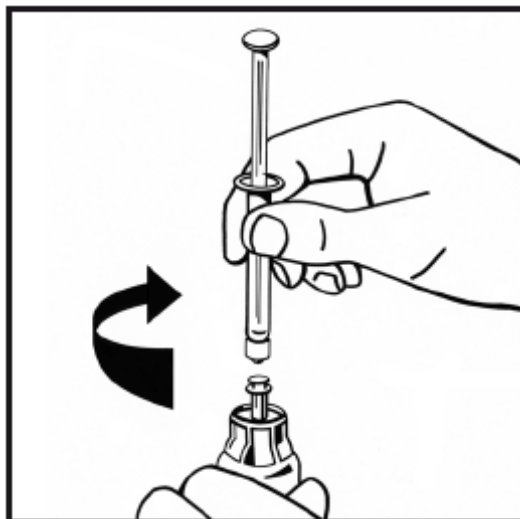
6. Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung der Fertigspritze ab. Halten Sie den Spritzenstempel am Ende und berühren Sie nicht den Schaft. Stecken Sie das Ende des Spritzenstempels mit dem Gewinde auf den Kolben der Lösungsmittelspritze. Drehen Sie den Stempel im Uhrzeigersinn, bis Sie einen leichten Widerstand spüren.



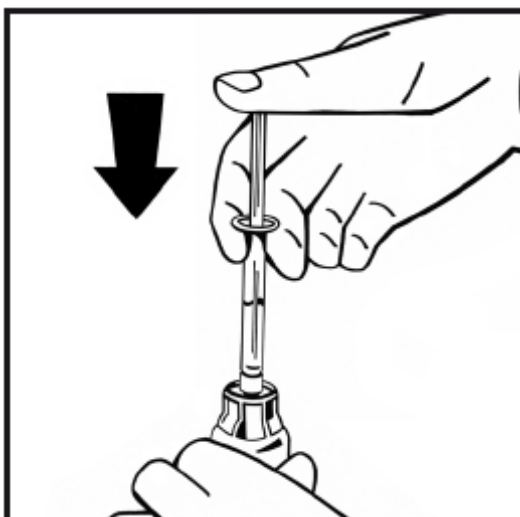
7. Brechen Sie die Spritzenkappe aus Plastik von der Lösungsmittelspritze an der Perforation ab. Berühren Sie nicht die Innenseite der Kappe oder der Spritzenspitze. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, verschließen Sie die gefüllte Spritze mit der Spritzenkappe zur Aufbewahrung.



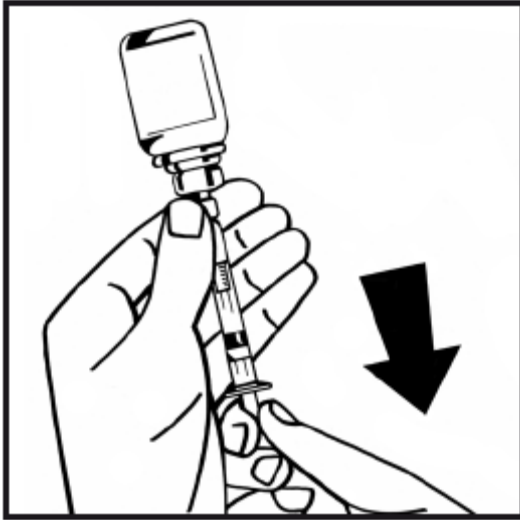
8. Entfernen Sie die Adapterverpackung und entsorgen Sie diese.  
9. Verbinden Sie die Lösungsmittelspritze fest mit dem Durchstechflaschen-Adapter, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis ein Widerstand spürbar wird.



10. Injizieren Sie langsam das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem Pulver, indem Sie den Spritzenstempel nach unten drücken.



11. Zum Auflösen des Pulvers schwenken Sie die Durchstechflasche einige Male leicht im Kreis, ohne dabei die Spritze zu entfernen. Nicht schütteln. Warten Sie bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.
12. Prüfen Sie die fertige Lösung vor der Verabreichung visuell auf Partikel. Die Lösung sollte klar und farblos sein und frei von sichtbaren Partikeln. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.
13. Drehen Sie die mit der Spritze verbundene Durchstechflasche auf den Kopf und ziehen Sie die fertige Lösung langsam in die Spritze auf. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Durchstechflasche in die Spritze überführt wird.



14. Ziehen Sie die gefüllte Spritze mit einer Drehbewegung gegen den Uhrzeigersinn aus dem Durchstechflaschen-Adapter und werfen Sie die leere Durchstechflasche.
15. Die Lösung steht nun zur sofortigen Verwendung bereit. Nicht im Kühlschrank lagern.
16. Reinigen Sie die vorgesehene Injektionsstelle mit einem der mitgelieferten Alkoholtupfer.
17. Verbinden Sie das mitgelieferte Infusionsset mit der Spritze.  
Führen Sie die Nadel der Flügelkanüle in die ausgewählte Vene ein. Wenn Sie die Vene vor der Punktion gestaut haben, damit Sie sie besser sehen können, müssen Sie die Stauung öffnen, bevor Sie mit der Injektion der Lösung beginnen.  
Es darf kein Blut in die Spritze gelangen, da dies zur Bildung von Blutgerinnseln führen könnte.
18. Injizieren Sie die Lösung langsam in die Vene. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte höchstens 4 mL pro Minute betragen.

Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche mit Pulver für eine Behandlung benötigen, können Sie dieselbe Flügelkanüle verwenden. Der Durchstechflaschen-Adapter und die Spritze sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Schweden

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/936/001

EU/1/14/936/002  
EU/1/14/936/003  
EU/1/14/936/004  
EU/1/14/936/005  
EU/1/14/936/006  
EU/1/14/936/007

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Juli 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. April 2019

**10. STAND DER INFORMATION**

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



## **ANHANG II**

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

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
11275 Stockholm  
Schweden

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
11275 Stockholm  
Schweden

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) 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).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nuwiq 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

#### 2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 250 I.E. Simoctocog alfa (100 I.E./mL nach Rekonstitution).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflaschenadapter, 1 Flügelkanüle (Butterfly), 2 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

EXP

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

Entnahme aus dem Kühlschrank: \_\_\_\_\_

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/936/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nuwiq 250

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER**

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

Nuwiq 250 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)  
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

Octapharma-Logo

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nuwiq 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

#### 2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 500 I.E. Simoctocog alfa (200 I.E./mL nach Rekonstitution).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflaschenadapter, 1 Flügelkanüle (Butterfly), 2 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

EXP

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG



Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

Entnahme aus dem Kühlschrank: \_\_\_\_\_

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/936/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nuwiq 500

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER**

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

Nuwiq 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)  
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

Octapharma-Logo

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nuwiq 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

#### 2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 1000 I.E. Simoctocog alfa (400 I.E./mL nach Rekonstitution).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflaschenadapter, 1 Flügelkanüle (Butterfly), 2 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

EXP

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

Entnahme aus dem Kühlschrank: \_\_\_\_\_

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/936/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nuwiq 1000

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER**

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

Nuwiq 1000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)  
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

Octapharma-Logo

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nuwiq 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

#### 2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 2000 I.E. Simoctocog alfa (800 I.E./mL nach Rekonstitution).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflaschenadapter, 1 Flügelkanüle (Butterfly), 2 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

EXP

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

Entnahme aus dem Kühlschrank: \_\_\_\_\_

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/936/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nuwiq 2000

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER**

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

Nuwiq 2000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)  
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

Octapharma-Logo



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nuwiq 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

#### 2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 2500 I.E. Simoctocog alfa (1000 I.E./mL nach Rekonstitution).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflaschenadapter, 1 Flügelkanüle (Butterfly), 2 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

EXP

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

Entnahme aus dem Kühlschrank: \_\_\_\_\_

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/936/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nuwiq 2500

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER**

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

Nuwiq 2500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)  
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

Octapharma-Logo

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nuwiq 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

### 2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 3000 I.E. Simoctocog alfa (1200 I.E./mL nach Rekonstitution).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflaschenadapter, 1 Flügelkanüle (Butterfly), 2 Alkoholtupfer

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

EXP

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

Entnahme aus dem Kühlschrank: \_\_\_\_\_

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/936/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nuwiq 3000

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER**

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

Nuwiq 3000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)  
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

Octapharma-Logo

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nuwiq 4000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

#### 2. WIRKSTOFFE

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 4000 I.E. Simoctocog alfa (1600 I.E./mL nach Rekonstitution).

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke, 1 Durchstechflaschenadapter, 1 Flügelkanüle (Butterfly), 2 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

EXP

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann einmalig für maximal 1 Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) gelagert werden.

Entnahme aus dem Kühlschrank: \_\_\_\_\_

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Octapharma AB  
Lars Forssells gata 23  
112 75 Stockholm  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/936/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Nuwiq 4000

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER**

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

Nuwiq 4000 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)  
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

Octapharma-Logo

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**FERTIGSPRITZE MIT 2,5 ML WASSER FÜR INJEKTIONSZWECKE**

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

Lösungsmittel für Nuwiq  
Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2,5 mL

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**Nuwiq 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**Nuwiq 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**Nuwiq 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**Nuwiq 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**Nuwiq 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**Nuwiq 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**Nuwiq 4000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
Simoctocog alfa (rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII)

**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.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

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

#### 1. Was ist Nuwiq und wofür wird es angewendet?

Nuwiq enthält als Wirkstoff humanen rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII (Simoctocog alfa). Faktor VIII ist notwendig, damit das Blut gerinnen kann und Blutungen gestillt werden. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) fehlt Faktor VIII oder seine Funktion ist gestört. Nuwiq ersetzt den fehlenden Faktor VIII und wird zur Therapie und Vorbeugung (Prophylaxe) von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A eingesetzt und kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Nuwiq beachten?

##### **Nuwiq darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff Simoctocog alfa oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich dessen nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Nuwiq anwenden.

In seltenen Fällen besteht die Möglichkeit, dass Sie eine anaphylaktische Reaktion (eine plötzliche, schwere, allergische Reaktion) auf Nuwiq entwickeln. Sie sollten die Frühzeichen von allergischen Reaktionen kennen, die in Abschnitt 4 „Allergische Reaktionen“ aufgelistet sind.

Wenn eines dieser Symptome auftritt, brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt.

Die Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit Nuwiq nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

#### Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

#### Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn Sie einen zentralen Venenkatheter (ZVK) benötigen, sollte das Risiko ZVK-assoziiierter Komplikationen, einschließlich lokaler Infektionen, Vorhandensein von Bakterien im Blut und Thrombose an der Katheterstelle berücksichtigt werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Nuwiq den Namen und die Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, damit jederzeit ein Zusammenhang zwischen Ihnen und der Produktcharge hergestellt werden kann.

#### **Anwendung von Nuwiq zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, vor kurzem angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

#### **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 oder Apotheker um Rat.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nuwiq hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **Nuwiq enthält Natrium**

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

Allerdings besteht die Möglichkeit, dass Sie, je nach Körpergewicht und Dosierung, mehr als eine Durchstechflasche erhalten. Wenn Sie eine natriumkontrollierte Diät erhalten, müssen Sie dies berücksichtigen.

### **3. Wie ist Nuwiq anzuwenden?**

Die Behandlung mit Nuwiq wird unter der Aufsicht eines in der Hämophiliebehandlung erfahrenen Arztes begonnen. Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau so an, wie Ihr Arzt oder Ihre Krankenschwester es Ihnen erklärt hat. Fragen Sie Ihren Arzt oder Ihre Krankenschwester, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nuwiq wird normalerweise von einem in der Behandlung von Hämophiliepatienten erfahrenen Arzt oder einer entsprechend erfahrenen Krankenschwester in eine Vene (intravenös) injiziert. Nur nach entsprechender Schulung können auch Sie selbst oder andere Personen Ihnen Nuwiq injizieren.

Ihr Arzt berechnet Ihre Nuwiq-Dosis (in Internationalen Einheiten = I.E). Dabei hängt die Dosishöhe von Ihrem Gesundheitszustand und Körpergewicht ab und davon, ob es zur Vorbeugung (Prophylaxe) oder zur Therapie von Blutungen eingesetzt wird. Wie oft Sie eine Injektion benötigen, ergibt sich daraus, wie Nuwiq bei Ihnen wirkt. Für gewöhnlich ist die Behandlung der Hämophilie A eine lebenslange Therapie.

### Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosis von Nuwiq beträgt 20 bis 40 I.E. pro kg Körpergewicht, verabreicht alle 2 bis 3 Tage. Allerdings können in manchen Fällen, insbesondere bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen notwendig sein.

### Behandlung von Blutungen

Die Dosis von Nuwiq wird in Abhängigkeit von Ihrem Körpergewicht und dem angestrebten Faktor - VIII-Spiegel berechnet. Der erforderliche Faktor VIII-Spiegel hängt vom Schweregrad und dem Ort der Blutung ab.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Nuwiq unzureichend ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird geeignete Labortests durchführen um sicherzustellen, dass Ihr Faktor VIII-Spiegel angemessen ist. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn Sie sich einer größeren Operation unterziehen müssen.

### Patienten, die Hemmkörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII entwickeln

Wenn Ihr Faktor VIII-Spiegel im Blutplasma mit Nuwiq nicht das erwartete Niveau erreicht oder die Blutung nicht angemessen kontrolliert wird, könnte dies an der Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII (Faktor VIII-Inhibitoren) liegen. Dies wird von Ihrem Arzt überprüft. Möglicherweise brauchen Sie eine höhere Dosis Nuwiq oder ein anderes Präparat zur Blutungskontrolle. Steigern Sie nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt die Gesamtdosis von Nuwiq, um Ihre Blutung zum Stillstand zu bringen.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Die Art der Anwendung von Nuwiq bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich nicht von der Art der Anwendung bei Erwachsenen. Möglicherweise wird das Legen eines zentralen Venenkatheters (ZVK) erforderlich, da es sein kann, dass Faktor VIII-Präparate bei Kindern und Jugendlichen häufiger gegeben werden müssen. Ein ZVK ist ein externes Verbindungsstück, das den Zugang zum Blutstrom ohne Injektion durch die Haut ermöglicht.

### **Wenn Sie eine größere Menge Nuwiq angewendet haben als Sie sollten**

Symptome durch Überdosierung sind nicht bekannt. Wenn Sie mehr Nuwiq injiziert haben als Sie sollten, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

### **Wenn Sie die Anwendung von Nuwiq vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Machen Sie gleich mit der nächsten Dosis weiter und fahren Sie fort, wie von Ihrem Arzt empfohlen.

### **Wenn Sie die Anwendung von Nuwiq abbrechen**

Brechen Sie die Anwendung von Nuwiq nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

### **Allergische Reaktionen**

Sie sollten die Frühzeichen von allergischen Reaktionen kennen. Wenn schwerwiegende, plötzliche allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen) auftreten (sehr selten: können bis zu 1 von 10.000 Personen betreffen), muss die Injektion sofort abgebrochen werden. Beim Auftreten der folgenden Symptome müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt kontaktieren:

- Ausschlag, Nesselsucht, Quaddeln, generalisierter Juckreiz,
- Schwellung von Lippen und Zunge,

- Schwierigkeiten beim Atmen, Keuchen, Engegefühl in der Brust,
- allgemeines Unwohlsein,
- Schwindel und Bewusstlosigkeit.

Diese Symptome können frühe Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks sein. Beim Auftreten eines dieser Symptome brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Schwere Symptome erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

**Sehr häufige Nebenwirkungen können mehr als 1 von 10 Personen betreffen.**

Faktor VIII-Inhibitoren bei zuvor unbehandelten Patienten.

Bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Faktor VIII behandelt wurden, kommt es sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Patienten) zur Bildung von Inhibitor-Antikörpern (siehe Abschnitt 2).

Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage), tritt dies nur gelegentlich auf (bei weniger als 1 von 100 Patienten). Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel bzw. die Ihres Kindes möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kommt zu unstillbaren Blutungen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren

**Häufige Nebenwirkungen können bis zu 1 von 10 Personen betreffen.**

Überempfindlichkeit, Fieber.

**Gelegentliche Nebenwirkungen können bis zu 1 von 100 Personen betreffen.**

Kribbeln oder Taubheit (Parästhesie), Kopfschmerzen, Entzündung der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Rückenschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, Schwindelgefühl, unbestimmtes körperliches Unwohlsein, Kurzatmigkeit, hämorrhagische Anämie, nicht-neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII (bei PTPs).

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. 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 Nuwiq aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umverpackungs- und Durchstechflaschen-Etikett nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren. Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor der Rekonstitution kann das Nuwiq Pulver einmal für maximal einen Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) aufbewahrt werden. Vermerken Sie das Datum, ab dem Sie Nuwiq bei Raumtemperatur lagern auf dem Umkarton des Produktes. Nachdem Nuwiq bei Raumtemperatur gelagert wurde, dürfen Sie es nicht wieder im Kühlschrank lagern.

Verwenden Sie die gebrauchsfertige Lösung sofort nach dem Auflösen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, falls Sie sichtbare Anzeichen von Beschädigungen an der Verpackung, insbesondere der Spritze und/oder der Durchstechflasche, bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Nuwiq enthält

#### Pulver:

- Der Wirkstoff ist rekombinanter humaner Blutgerinnungsfaktor VIII (Simoctocog alfa). Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 250, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 oder 4000 I.E. Simoctocog alfa. Jede rekonstituierte Lösung enthält etwa 100, 200, 400, 800, 1000, 1200 oder 1600 I.E./mL Simoctocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Saccharose, Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, Argininhydrochlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Poloxamer 188. Siehe Abschnitt 2, „Nuwiq enthält Natrium“.

#### Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

### Wie Nuwiq aussieht und Inhalt der Packung

Nuwiq wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung bereitgestellt. Das Pulver ist eine weiße bis cremefarbene Substanz in einer gläsernen Durchstechflasche. Das Lösungsmittel ist Wasser für Injektionszwecke in einer gläsernen Fertigspritze. Die gebrauchsfertige Lösung ist klar, farblos und frei von Fremdkörpern.

Jede Packung Nuwiq enthält:

- 1 Durchstechflasche mit Pulver mit 250, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 oder 4000 I.E. Simoctocog alfa
- 1 Fertigspritze mit 2,5 mL Wasser für Injektionszwecke
- 1 Durchstechflaschen-Adapter
- 1 Flügelkanüle (Butterfly)
- 2 Alkoholtupfer

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Octapharma AB, Lars Forssells gata 23, 112 75 Stockholm, Schweden

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Octapharma Benelux (Belgium)  
Tél/Tel: +32 2 3730890

#### **България**

Octapharma Nordic AB (Sweden)  
Тел.: +46 8 56643000

#### **Česká republika**

Octapharma CZ s.r.o.  
Tel: +420 266 793 510

#### **Danmark**

Octapharma Nordic AB (Sweden)  
Tlf: +46 8 56643000

#### **Lietuva**

Octapharma Nordic AB (Sweden)  
Tel: +46 8 56643000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Octapharma Benelux (Belgium)  
Tél/Tel: +32 2 3730890

#### **Magyarország**

Octapharma Nordic AB (Sweden)  
Tel: +46 8 56643000

#### **Malta**

Octapharma Nordic AB (Sweden)  
Tel: +46 8 56643000



**Deutschland**

Octapharma GmbH  
Tel: +49 2173 9170

**Eesti**

Octapharma Nordic AB (Sweden)  
Tel: +46 8 56643000

**Ελλάδα**

Octapharma Hellas SA  
Τηλ: +30 210 8986500

**España**

Octapharma S.A.  
Tel: +34 91 6487298

**France**

Octapharma France  
Tél: +33 1 41318000

**Hrvatska**

Octapharma Nordic AB (Sweden)  
Tel: +46 8 56643000

**Ireland**

Octapharma AB (Sweden)  
Tel: +46 8 56643000

**Ísland**

Octapharma AS (Norway)  
Sími: +47 63988860

**Italia**

Kedrion S.p.A.  
Tel: +39 0583 767507

**Κύπρος**

Octapharma Nordic AB (Sweden)  
Τηλ: +46 8 56643000

**Latvija**

Octapharma Nordic AB (Sweden)  
Tel: +46 8 56643000

**Nederland**

Octapharma Benelux (Belgium)  
Tel: +32 2 3730890

**Norge**

Octapharma AS  
Tlf: +47 63988860

**Österreich**

Octapharma Handelsgesellschaft m.b.H.  
Tel: +43 1 610321222

**Polska**

Octapharma Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 2082734

**Portugal**

Octapharma Produtos Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 8160820

**România**

Octapharma Nordic AB (Sweden)  
Tel: +46 8 56643000

**Slovenija**

Octapharma Nordic AB (Sweden)  
Tel: +46 8 56643000

**Slovenská republika**

Octapharma AG, o.z.z.o.  
Tel: +421 2 54646701

**Suomi/Finland**

Octapharma Nordic AB  
Puh/Tel: +358 9 85202710

**Sverige**

Octapharma Nordic AB  
Tel: +46 8 56643000

**United Kingdom**

Octapharma Limited  
Tel: +44 161 8373770

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### Bedarfstherapie

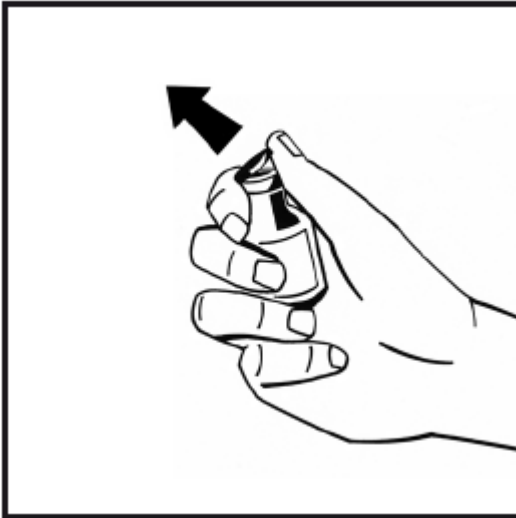
Die zu verabreichende Menge und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

Im Falle der folgenden Blutungsereignisse sollte die Faktor VIII-Aktivität nicht unter die angegebene Plasmaaktivität (in % des Normalwerts oder I.E./dL) im entsprechenden Zeitraum fallen. Die Angaben in der nachstehenden Tabelle können als Dosierungsrichtwerte bei Blutungsepisoden und chirurgischen Eingriffen verwendet werden.

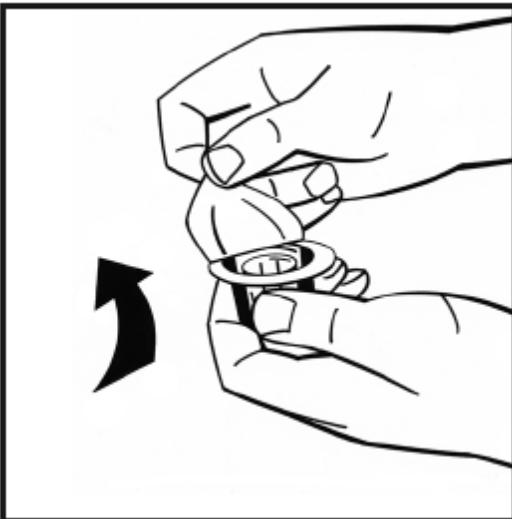
<b>Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs</b>	<b>Erforderlicher Faktor VIII-Spiegel (%) (I.E./dL)</b>	<b>Häufigkeit der Anwendung (Stunden) / Dauer der Therapie (Tage)</b>
<b><u>Blutung</u></b>		
Beginnende Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mundbereich	20–40	Alle 12 bis 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die durch Schmerzen erkennbare Blutung gestillt ist oder eine Heilung erreicht ist.
Größere Gelenkblutungen, Muskelblutung oder Hämatome	30–60	Infusion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen, über 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akuten Beeinträchtigungen aufhören.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Infusion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis der Patient außer Gefahr ist.
<b><u>Chirurgischer Eingriff</u></b>		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30–60	Alle 24 h, mindestens 1 Tag, bis eine Heilung eintritt.
Größere Eingriffe	80–100 (prä- und postoperativ)	Infusion alle 8-24 h wiederholen, bis eine angemessene Wundheilung erzielt ist. Dann die Therapie für mindestens 7 Tage weiterführen, um eine Faktor VIII-Aktivität von 30% bis 60% (I.E./dL) aufrechtzuerhalten.

## ANLEITUNG ZUR VORBEREITUNG UND VERABREICHUNG

1. Bringen Sie die Lösungsmittelspritze (mit Wasser für Injektionszwecke) und das Pulver in der verschlossenen Durchstechflasche auf Zimmertemperatur. Sie können dazu die Behälter in den Händen halten, bis sie sich so warm wie Ihre Hände anfühlen. Wenden Sie keine andere Methode zum Aufwärmen der Durchstechflasche und der Fertigspritze an. Diese Temperatur muss während der Rekonstitution beibehalten werden.
2. Entfernen Sie den Flipp-off-Verschluss aus Plastik von der Durchstechflasche mit dem Pulver, so dass der mittlere Teil des Gummistopfens sichtbar wird. Entfernen Sie nicht den grauen Stopfen oder den Metallring (Bördelkappe) am oberen Ende der Durchstechflasche.



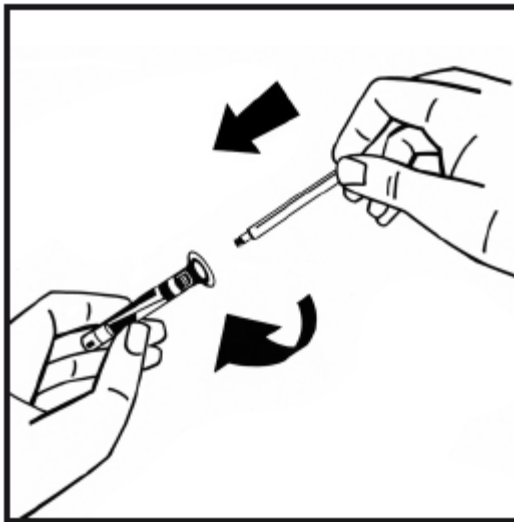
3. Wischen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den Alkohol trocknen.
4. Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters ab. Nehmen Sie den Adapter nicht aus seiner Verpackung.



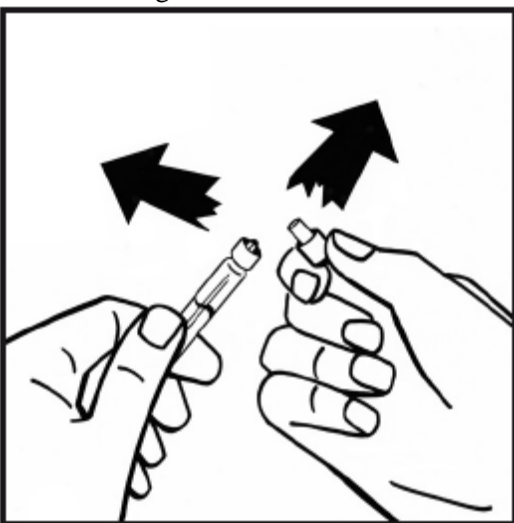
5. Stellen Sie die Durchstechflasche mit dem Pulver auf eine ebene Unterlage und halten Sie sie fest. Nehmen Sie den Adapter mit seiner Verpackung und platzieren Sie den Durchstechflaschen-Adapter mittig über dem Gummistopfen der Durchstechflasche mit dem Pulver. Drücken Sie die Adapterverpackung mit dem Adapter kräftig auf, bis der Adapterdorn den Gummistopfen durchdringt. Dabei rastet der Adapter auf der Durchstechflasche ein.



6. Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung der Fertigspritze ab. Halten Sie den Spritzenstempel am Ende und berühren Sie nicht den Schaft. Stecken Sie das Ende des Spritzenstempels mit dem Gewinde auf den Kolben der Lösungsmittelspritze. Drehen Sie den Stempel im Uhrzeigersinn, bis Sie einen leichten Widerstand spüren.

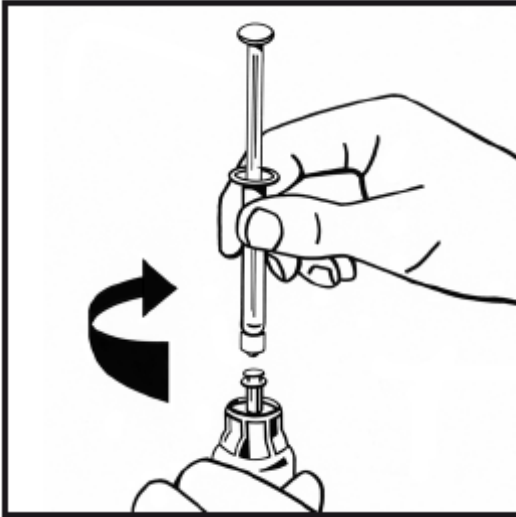


7. Brechen Sie die Spritzenkappe aus Plastik von der Lösungsmittelspritze an der Perforation ab. Berühren Sie nicht die Innenseite der Kappe oder der Spritzenspitze. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, verschließen Sie die gefüllte Spritze mit der Spritzenkappe zur Aufbewahrung.

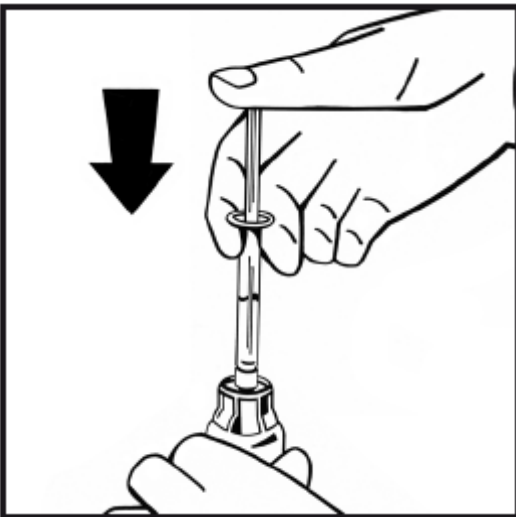


8. Entfernen Sie die Adapterverpackung und entsorgen Sie diese.

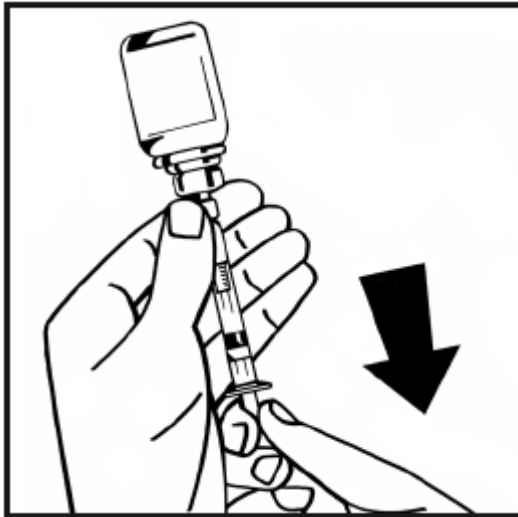
9. Verbinden Sie die Lösungsmittelspritze fest mit dem Durchstechflaschen-Adapter, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis ein Widerstand spürbar wird.



10. Injizieren Sie langsam das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche mit dem Pulver, indem Sie den Spritzenstempel nach unten drücken.



11. Zum Auflösen des Pulvers schwenken Sie die Durchstechflasche einige Male leicht im Kreis, ohne dabei die Spritze zu entfernen. Nicht schütteln. Warten Sie bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.
12. Prüfen Sie die fertige Lösung vor der Verabreichung visuell auf Partikel. Die Lösung sollte klar und farblos sein und frei von sichtbaren Partikeln. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.
13. Drehen Sie die mit der Spritze verbundene Durchstechflasche auf den Kopf und ziehen Sie die fertige Lösung langsam in die Spritze auf. Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt der Durchstechflasche in die Spritze überführt wird.



14. Ziehen Sie die gefüllte Spritze mit einer Drehbewegung gegen den Uhrzeigersinn aus dem Durchstechflaschen-Adapter und werfen Sie die leere Durchstechflasche.
15. Die Lösung steht nun zur sofortigen Verwendung bereit. Nicht im Kühlschrank lagern.
16. Reinigen Sie die vorgesehene Injektionsstelle mit einem der mitgelieferten Alkoholtupfer.
17. Verbinden Sie das mitgelieferte Infusionsset mit der Spritze.  
Führen Sie die Nadel der Flügelkanüle in die ausgewählte Vene ein. Wenn Sie die Vene vor der Punktion gestaut haben, damit Sie sie besser sehen können, müssen Sie die Stauung öffnen, bevor Sie mit der Injektion der Lösung beginnen.  
Es darf kein Blut in die Spritze gelangen, da dies zur Bildung von Blutgerinnseln führen könnte.
18. Injizieren Sie die Lösung langsam in die Vene. Die Injektionsgeschwindigkeit sollte höchstens 4 mL pro Minute betragen.

Wenn Sie mehr als eine Durchstechflasche mit Pulver für eine Behandlung benötigen, können Sie dieselbe Flügelkanüle verwenden. Der Durchstechflaschen-Adapter und die Spritze sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.