

▼ 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

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Nach Auflösen enthält Nuwiq pro ml ungefähr 800 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNA), Simoctocog alfa. Die Aktivität (I.E.) wird unter Verwendung des chromogenen Tests gemäß dem Europäischen Arzneibuchs 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 Ursprungs werden weder während der Herstellung noch dem fertigen Produkt hinzugefügt.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

7,35 mg Natrium pro ml rekonstituierter Lösung (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: Wasser für Injektionszwecke; 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.

Zuvor unbehandelte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nuwiq bei zuvor unbehandelten Patienten ist bisher noch nicht belegt.

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-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder in Prozent (bezogen auf humanes Normalplasma) oder 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 Milliliter 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:

- I. Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × erwünschter Faktor VIII-Anstieg (%) (I.E./dl) × 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl)
- II. 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 Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen verwendet werden:

Siehe unten stehende Tabelle

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

Im Laufe der Behandlung ist es ratsam, eine angemessene Kontrolle des Faktor VIII-Spiegels durchzuführen, um die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der wiederholten Infusionen entsprechend festzulegen. Vor allem bei großen chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Kontrolle der Substitutionstherapie mit Hilfe der Gerinnungsanalyse (Faktor VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich. Die Antwort auf die Gabe von Faktor VIII, gemessen als In-Vivo-Recovery und die Halbwertszeit können von Patient zu Patient variieren.

Kinder und Jugendliche

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

Für Kinder unter 2 Jahren liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Schweregrad der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor VIII-Spiegel (%) (I.E./dl)	Häufigkeit der Anwendung (Stunden)/ Dauer der Therapie (Tage)
<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 ge- stillt ist oder eine Heilung erreicht ist.
Größere Gelenkblutungen, Muskelblutung oder Häma- tome	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 wieder- holen, bis der Patient außer Gefahr ist.
<u>Chirurgischer Eingriff</u>		
Kleinere Eingriffe einschließ- lich 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 min- destens 7 Tage weiterführen, um eine Faktor-VIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) aufrechtzuerhalten.

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 Hämophilie-A-Patienten. Diese Inhibitoren sind normalerweise IgG-Immunglobuline, die gegen die prokoagulatorische Aktivität des Faktors VIII gerichtet sind. Die Messung erfolgt mit Hilfe des modifizierten Bethesda-Tests und wird in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro Milliliter Plasma ausgedrückt. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Ausmaß der Exposition gegenüber dem Faktor VIII, wobei das Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 100 Expositionstagen bilden.

Bei vorbehandelten Patienten mit mehr als 100 Expositionstagen, die in der Vergangenheit bereits Inhibitoren entwickelt hatten, wurde beim Wechsel von einem Faktor VIII-Produkt zu einem anderen Fälle wiederkehrender (niedrigtitriger) Inhibitoren beobachtet. Daher wird empfohlen, Patienten nach jedem Produktwechsel sorgfältig auf das Auftreten eines Inhibitors hin zu überwachen.

Im Allgemeinen sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt werden, durch sorgfältige klinische Beobachtung und Labortests auf die Entwicklung eines Inhibitors hin überwacht werden. Wenn die erwarteten Faktor VIII-Spiegel im Plasma nicht erreicht werden oder die Blutung nicht durch eine angemessene Dosis unter Kontrolle gebracht werden kann, sollte auf das Vorhandensein von Faktor VIII-Inhibitoren getestet werden. Bei Patienten mit einem hohen Inhibitorspiegel ist eine Faktor VIII-Therapie möglicherweise nicht wirksam und es sollten andere Behandlungsoptionen, wie z.B. Immuntoleranzinduktion (ITI)

in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte von Ärzten geleitet werden, die im Umgang mit Hämophilie und Faktor VIII-Inhibitoren Erfahrung haben.

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 Produkts 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 und Kinder 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. 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), generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Keuchen) beobachtet. In einigen Fällen können sich diese Symptome/Reaktionen zur schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln.

Patienten mit Hämophilie A können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII entwickeln. Falls derartige Hemmkörper auftreten, äußert sich dies in Form einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit. In solchen Fällen wird die Kontaktaufnahme mit einem spezialisierten Hämophiliezentrum empfohlen.

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 = 74) mit schwerer Hämophilie A wurden bei 5 Patienten (3 Erwachsenen, 2 Kindern) insgesamt 8 unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) (6 bei Erwachsenen, 2 bei Kindern) berichtet.

Die 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

Tabelle 1.
Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) pro Patient in klinischen Studien bei 135 zuvor behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A

MedDRA-Systemorganklasse	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit*
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesien; Kopfschmerzen	gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel	gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Entzündung an der Injektionsstelle; Schmerzen an der Injektionsstelle	gelegentlich
Untersuchungen	Nicht-neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII	gelegentlich

* Alle diese UAWs traten nur einmal auf. Da die Gesamtzahl der Studienpatienten 135 beträgt, kann die Häufigkeit nicht seltener als „gelegentlich“ sein, wenn eine UAW einmal auftritt.

($\geq 1/1.000$ 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.

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 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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

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

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es sind keine Fälle einer Überdosierung bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihäemorrhagika: 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 Xchromosomalgebundene, 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 135 zuvor behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht (74 Erwachsene sowie 61 Kinder). Bei keinem dieser Patienten entwickelten sich Inhibitoren.

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. 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.

Kinder und Jugendliche

Die Daten wurden bei 29 zuvor behandelten Kindern zwischen 2 und 5 Jahren, 31 Kin-

dern 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).

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

Siehe Tabelle 2 bis 4

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

Siehe Tabelle 5 auf Seite 4

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 ($h \cdot I.E./ml$)	22,6 \pm 8,0	22,3 (8,4–38,1)
$T_{1/2}$ (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), $T_{1/2}$ = 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 ($h \cdot I.E./ml$)	13,2 \pm 3,4	12,8 (7,8–19,1)
$T_{1/2}$ (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), $T_{1/2}$ = 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 ± SD	Median (Bereich)
AUC (h*I.E./ml)	11,7 ± 5,3	10,5 (4,9–23,8)
T _½ (h)	9,5 ± 3,3	8,2 (4,3–17,3)
IVR (%I.E./kg)	1,9 ± 0,3	1,8 (1,5–2,4)
CL (ml/h/kg)	5,4 ± 2,4	5,1 (2,3–10,9)

AUC = Fläche unter der Kurve (FVIII:C), T_½ = terminale Halbwertszeit, IVR = inkrementelle In-Vivo-Recovery, CL = Clearance, SD = Standardabweichung

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)
Mittelwert ± SD gemäß chromogenem Test				
AUC (h*I.E./ml)	22,6 ± 8,0	20,4 ± 6,9	24,9 ± 8,9	33,5 ± 6,5
T _½ (h)	14,7 ± 10,4	14,7 ± 12,1	13,4 ± 5,9	17,2 ± 4,8
IVR (%I.E./kg)	2,5 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,3
CL (ml/h/kg)	3,0 ± 1,2	3,2 ± 1,3	2,6 ± 1,0	1,8 ± 0,4
Median (Bereich) gemäß chromogenem Test				
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 _½ (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/m², Präadipöse: BMI 25–30 kg/m², Adipöse: BMI > 30 kg/m², 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

2 Jahre.

Während der Haltbarkeitsdauer kann das Produkt einmal für maximal einen Monat bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. Sobald das Produkt 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. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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 im Umkarton 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 Nuwiq 2000 I.E. enthält:

- Pulver: 2000 I.E. Pulver in 8 ml-Durchstechflasche (Glas, Typ I), verschlossen mit Bromobutylstopfen und Aluminium-bördelkappe mit Flip-off-Verschluss.
- Lösungsmittel: 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Fertigspritze aus Borosilikatglas
- 1 steriler Durchstechflaschen-Adapter zur Rekonstitution, 1 Flügelkanüle (Butterfly) und 2 Alkoholtupfer

Packungsgröße: 1 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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.

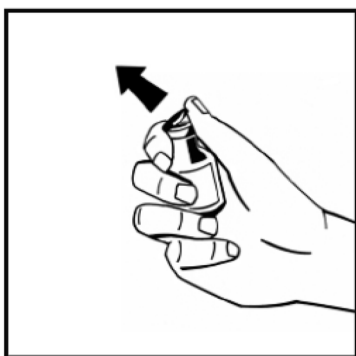
Das rekonstituierte Arzneimittel muss vor der Verabreichung per Sichtkontrolle auf Partikel und Verfärbungen hin geprüft werden. Das rekonstituierte Arzneimittel ist eine klare, farblose Lösung, die frei von Fremdkörpern ist und einen pH-Wert zwischen 6,5 und 7,5 aufweist. Verwenden Sie keine Lösungen,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

Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung

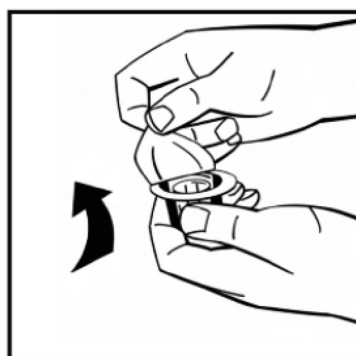
1. Bringen Sie die Lösungsmittelspritze (mit Wasser für Injektionszwecke) und das Pulver in der verschlossenen Durchstechflasche vor der Anwendung auf Zimmertemperatur. Sie können dazu die Behälter in den Händen halten, bis sie sich so warm wie Ihre Hände anfühlen.

Wenden Sie keine andere Methode zum Aufwärmen der Durchstechflasche und der Fertigspritze an. Diese Temperatur muss während der Rekonstitution beibehalten werden.

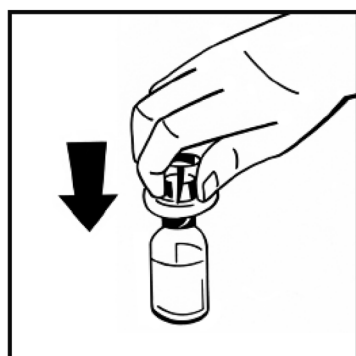
2. Entfernen Sie die Flipp-off-Kappe aus Plastik von der Durchstechflasche mit dem Pulver, so dass der mittlere Teil des Gummistopfens sichtbar wird. Entfernen Sie nicht den grauen Stopfen oder den Metallring (Bördelkappe) am oberen Ende der Durchstechflasche.



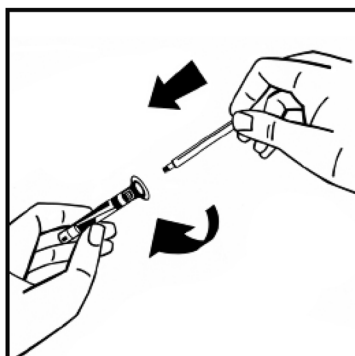
3. Wischen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab. Lassen Sie den Alkohol trocknen.
4. Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung des Durchstechflaschen-Adapters ab. Nehmen Sie den Adapter nicht aus seiner Verpackung.



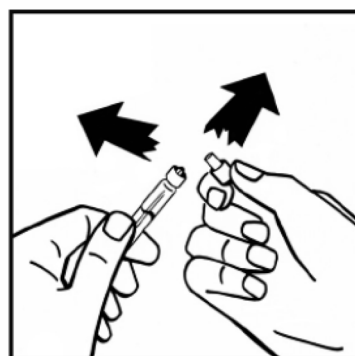
5. Stellen Sie die Durchstechflasche mit dem Pulver auf eine ebene Unterlage und halten Sie sie fest. Nehmen Sie den Adapter mit seiner Verpackung und platzieren Sie den Durchstechflaschen-Adapter mittig über dem Gummistopfen der Durchstechflasche mit dem Pulver. Drücken Sie die Adapterverpackung mit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



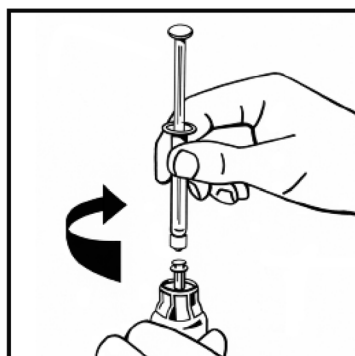
6. Ziehen Sie die Schutzfolie von der Verpackung der Fertigspritze ab. Halten Sie den Spritzenstempel am Ende und berühren Sie nicht den Schaft. Stecken Sie das Ende des Spritzenstempels mit dem Gewinde auf den Kolben der Lösungsmittelspritze. Drehen Sie den Stempel im Uhrzeigersinn, bis Sie einen leichten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



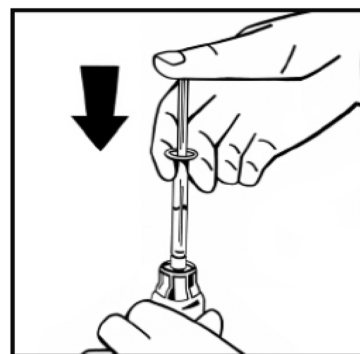
7. Brechen Sie die Spritzenkappe aus Plastik von der Lösungsmittelspritze an der Perforation ab. Berühren Sie nicht die Innenseite der Kappe oder der Spritzen Spitze. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, verschließen Sie die gefüllte Spritze mit der Spritzenkappe zur Aufbewahrung.



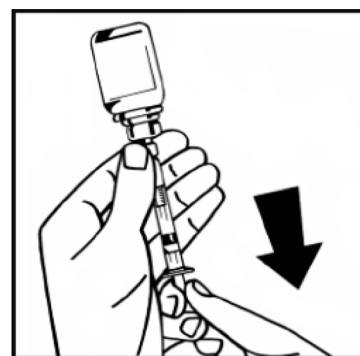
8. Entfernen Sie die Adapterverpackung und entsorgen Sie diese.
9. Verbinden Sie die Lösungsmittelspritze fest mit dem Durchstechflaschen-Adapter, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen, bis ein Widerstand spürbar wird.



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/1/14/936/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

11/2015

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt