



B.139.000.RA



B.139.000.RA



B.139.000.RA

B.139.000.RA

PROYECTO DE PROSPECTO**NUWIQ 250/500/1000/2000 UI****Simoctocog alfa (factor VIII de coagulación, humano, recombinante)**

Polvo y disolvente para solución inyectable

 Venta bajo Receta Archivada

Industria Sueca

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición del producto reconstituido conteniendo 250 UI de FVIII:C por vial

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	UNIDAD DE MEDIDA
Factor VIII de coagulación recombinante	100 (80 – 120)	UI FVIII:C/ml

EXCIPIENTES	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
Cloruro de sodio	18 (14.4 – 21.6)	mg/ml
Sucrosa	5.4 (4.3 – 6.5)	mg/ml
Hidrocloreuro de L-arginina	5.4 (4.3 – 6.5)	mg/ml
Cloruro de calcio dihidrato	0.3 (0.24 – 0.36)	mg/ml
Poloxámero 188	1.2 (1.0 – 1.4)	mg/ml
Citrato de sodio dihidrato	1.2 (1.0 – 1.4)	mg/ml
DISOLVENTE		
Agua para inyección estéril	2.5	ml

Composición del producto reconstituido conteniendo 500 UI de FVIII:C por vial

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	UNIDAD DE MEDIDA
Factor VIII de coagulación recombinante	200 (160 – 240)	UI FVIII:C/ml

EXCIPIENTES	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
Cloruro de sodio	18 (14.4 – 21.6)	mg/ml
Sucrosa	5.4 (4.3 – 6.5)	mg/ml
Hidrocloreuro de L-arginina	5.4 (4.3 – 6.5)	mg/ml
Cloruro de calcio dihidrato	0.3 (0.24 – 0.36)	mg/ml
Poloxámero 188	1.2 (1.0 – 1.4)	mg/ml
Citrato de sodio dihidrato	1.2 (1.0 – 1.4)	mg/ml
DISOLVENTE		
Agua para inyección estéril	2.5	ml

Composición del producto reconstituido conteniendo 1000 UI de FVIII:C por vial

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	UNIDAD DE MEDIDA
Factor VIII de coagulación recombinante	400 (320 – 480)	UIFVIII:C/ml

EXCIPIENTES	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
Cloruro de sodio	18 (14.4 – 21.6)	mg/ml
Sucrosa	5.4 (4.3 – 6.5)	mg/ml
Hidrocloreuro de L-arginina	5.4 (4.3 – 6.5)	mg/ml
Cloruro de calcio dihidrato	0.3 (0.24 – 0.36)	mg/ml
Poloxámero 188	1.2 (1.0 – 1.4)	mg/ml
Citrato de sodio dihidrato	1.2 (1.0 – 1.4)	mg/ml
DISOLVENTE		
Agua para inyección estéril	2.5	ml

Composición del producto reconstituido conteniendo 2000 UI de FVIII:C por vial

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	UNIDAD DE MEDIDA
Factor VIII de coagulación recombinante	800 (640 – 960)	UI FVIII:C/ml

EXCIPIENTES	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
Cloruro de sodio	18 (14.4 – 21.6)	mg/ml
Sucrosa	5.4 (4.3 – 6.5)	mg/ml
Hidrocloreuro de L-arginina	5.4 (4.3 – 6.5)	mg/ml
Cloruro de calcio dihidrato	0.3 (0.24 – 0.36)	mg/ml
Poloxámero 188	1.2 (1.0 – 1.4)	mg/ml
Citrato de sodio dihidrato	1.2 (1.0 – 1.4)	mg/ml
DISOLVENTE		
Agua para inyección estéril	2.5	ml

ACCION TERAPEUTICA

ANTIHEMORRAGICO Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). Código ATC: B02BD02

INDICACIONES

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII).

Nuwiq puede ser utilizado en todos los grupos de edad.

ACCION FARMACOLOGICA**Propiedades farmacodinámicas:**

El complejo factor VIII/factor de von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se infunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor de von Willebrand en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un cofactor para el factor IX activado, acelerando la conversión del factor X a factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, formándose el coágulo. La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación de la sangre ligado al sexo, debido a la disminución de los niveles de factor VIII: C y provoca un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea espontáneamente o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Con la terapia de reemplazo aumentan los niveles plasmáticos del factor VIII, permitiendo efectuar temporalmente una corrección del déficit de factor VIII y la corrección de las tendencias hemorrágicas. La inmunogenicidad de Nuwiq fue evaluada en los ensayos clínicos realizados en 135 pacientes con hemofilia A grave tratados previamente (74 adultos y 61 pacientes pediátricos). Ningún paciente desarrolló inhibidores. En un estudio clínico realizado en 32 pacientes adultos con hemofilia A grave, la mediana del consumo de Nuwiq para la profilaxis fue de 468.7 UI/kg/mes. La mediana de la dosis para el tratamiento de episodios hemorrágicos severos fue de 33.0 UI/kg, en pacientes que estaban en profilaxis. En otro ensayo clínico, 22 pacientes adultos fueron tratados a demanda. En total fueron tratados 986 episodios de sangrado con una mediana de la dosis de 30.9 UI/kg. En general, los sangrados leves necesitaron dosis más bajas, y los sangrados más severos necesitaron hasta tres veces más la mediana de las dosis.

Población pediátrica

Los datos proceden de 29 niños tratados previamente con edades que oscilan entre 2 y 5 años, 31 niños entre 6 y 12 años de edad y un adolescente de 14 años. La mediana de la dosis por infusión profiláctica fue de 37.8 UI/kg. Veinte pacientes utilizaron dosis con medianas de más de 45 UI/kg. La mediana del consumo de Nuwiq para la profilaxis mensual fue de 521.9 UI/kg. Una mediana de la dosis más alta de Nuwiq fue requerida para el tratamiento del sangrado en niños (43.9 UI/kg) que en adultos (33.0 UI/kg), y una mediana de la dosis más alta fue necesaria para el tratamiento de los sangrados severos a moderados que en los sangrados leves (78.2 UI/kg vs. 41.7 IU/kg). Los niños más pequeños, en general, requieren una mediana de la dosis más alta (6–12 años: 43.9 UI/kg; 2–5 años: 52.6 UI/kg).

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Nuwiq en uno o más grupos de la población pediátrica con tratamiento para la hemofilia A (deficiencia congénita de Factor VIII)

Propiedades farmacocinéticas

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de Nuwiq (Dosis: 50 UI/kg) en pacientes adultos tratados previamente (edad 18–65 años) con hemofilia A severa (n = 20)

Parámetros farmacocinéticos	Ensayo cromogénico	Ensayo de coagulación de una etapa
	Media ± SD	Media ± SD
AUC (hr*UI/ml)	22.6 ± 8.0	18.0 ± 5.6
T _{1/2} (hr)	14.7 ± 10.4	17.0 ± 11.8
IVR (%/UI/kg)	2.5 ± 0.4	2.2 ± 0.3
CL (ml/hr/kg)	3.0 ± 1.2	2.9 ± 1.0

AUC = Área bajo la curva (FVIII:C), T_{1/2} = Semivida terminal, IVR = Recuperación incremental *in vivo*, CL = Eliminación, SD = Desviación estándar

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de Nuwiq (Dosis: 50 UI/kg) en niños con hemofilia A severa tratados previamente y edades comprendidas entre 6 a 12 años (n = 12)

Parámetros farmacocinéticos	Ensayo cromogénico	Ensayo de coagulación de una etapa
	Media ± SD	Media ± SD
AUC (hr*UI/ml)	13.2 ± 3.4	11.8 ± 2.7
T _{1/2} (hr)	10.0 ± 1.9	13.1 ± 2.6
IVR (%/UI/kg)	1.9 ± 0.4	1.6 ± 0.4
CL (ml/hr/kg)	4.3 ± 1.2	4.1 ± 0.9

AUC = Área bajo la curva (FVIII:C), T_{1/2} = Semivida terminal, IVR = Recuperación incremental *in vivo*, CL = Eliminación, SD = Desviación estándar

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de Nuwiq (Dosis: 50 UI/kg) en niños con hemofilia A severa tratados previamente y edades comprendidas entre 2 a 5 años (n = 13)

Parámetros farmacocinéticos	Ensayo cromogénico	Ensayo de coagulación de una etapa
	Media ± SD	Media ± SD
AUC (hr*UI/ml)	11.7 ± 5.3	10.1 ± 4.6
T _{1/2} (hr)	9.5 ± 3.3	11.9 ± 5.4
IVR (%/UI/kg)	1.9 ± 0.3	1.6 ± 0.2
CL (ml/hr/kg)	5.4 ± 2.4	5.4 ± 2.3

AUC = Área bajo la curva (FVIII: C), T_{1/2} = Semivida terminal, IVR = Recuperación incremental *in vivo*, CL = Eliminación, SD = Desviación estándar

Población pediátrica

Como se conoce por la literatura, la recuperación y la semivida fue menor en los niños pequeños que en los adultos y la eliminación superior, que puede ser debido en parte a un conocido mayor volumen de plasma por kilogramo de peso corporal en los pacientes más pequeños.

Peso ajustado de los subgrupos

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos del peso ajustado para Nuwiq (Dosis: 50 UI/kg) en pacientes adultos tratados previamente (edad 18–65 años) con hemofilia A severa (n = 20)

Parámetros farmacocinéticos	Todos (n=20)	Peso normal (n=14)	Pre-adiposo (n=4)	Adiposo (n=2)
Ensayo cromogénico Media ± SD				
AUC (hr*UI/ml)	22.6 ± 8.0	20.4 ± 6.9	24.9 ± 8.9	33.5 ± 6.5
T _{1/2} (hr)	14.7 ± 10.4	14.7 ± 12.1	13.4 ± 5.9	17.2 ± 4.8
IVR (%/UI/kg)	2.5 ± 0.4	2.4 ± 0.4	2.7 ± 0.4	2.8 ± 0.3
CL (ml/hr/kg)	3.0 ± 1.2	3.2 ± 1.3	2.6 ± 1.0	1.8 ± 0.4
Ensayo de coagulación de una etapa Media ± SD				
AUC (hr*UI/ml)	18.0 ± 5.6	17.2 ± 5.4	19.0 ± 7.5	21.9 ± 3.0
T _{1/2} (hr)	17.0 ± 11.8	17.9 ± 13.8	14.6 ± 6.2	15.6 ± 5.6
IVR (%/UI/kg)	2.2 ± 0.	3 2.2 ± 0.3	2.3 ± 0.3	2.2 ± 0.2
CL (ml/hr/kg)	2.9 ± 1.0	3.1 ± 1.0	2.8 ± 0.9	2.2 ± 0.3

Peso normal: IMC 18.5-25 kg/m², Pre-adiposo: IMC 25–30 kg/m², Adiposo: IMC > 30 kg/m², SD =Desviación estándar

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos, Nuwiq se utilizó para restaurar la hemostasia de forma segura y efectiva en perros con hemofilia. Los estudios de toxicología mostraron que la administración intravenosa local y la exposición sistémica fueron bien toleradas en los animales de laboratorio (ratas y monos cynomolgus). Estudios específicos de la administración repetida a largo plazo, como la toxicidad de la reproducción, la toxicidad crónica y la carcinogénesis, no

se realizaron con Nuwiq debido a la respuesta inmune a las proteínas heterólogas entre las especies de mamíferos no humanos. No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico de Nuwiq. Las evaluaciones ex vivo utilizando un equipo de ensayo comercial para cuantificar la respuesta de las células T a las proteínas terapéuticas indican un bajo riesgo de inmunogenicidad.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Pacientes no tratados previamente

La seguridad y la eficacia de Nuwiq en pacientes no tratados previamente aún no se han establecido.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, de la localización y la intensidad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), en relación con el estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (en relación con el Estándar Internacional de la actividad del factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dl. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

$$I. \text{ Unidades requeridas} = \frac{\text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} (\text{UI/dl}) \times 0.5 (\text{UI/kg por UI/dl})}{\text{factor VIII (\%)} (\text{UI/dl}) \times 0.5 (\text{UI/kg por UI/dl})}$$

$$II. \text{ Aumento esperado del factor VIII (\% del valor normal)} = \frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$$

La cantidad y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a lograr la eficacia clínica en cada caso en particular.

En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad plasmática del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dado (en % del valor normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y en cirugías.

Grado de la hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragias		
Hemartrosis incipiente, sangrado muscular u oral	20–40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, Sangrado muscular o hematoma	30–60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que cesen el dolor y la incapacidad aguda
Hemorragias potencialmente mortales	60–100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca
Cirugías		
Cirugía menor incluyendo las extracciones dentales	30–60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta lograr la curación
Cirugía mayor	80–100 (pre y post quirúrgico)	Repetir la infusión cada 8–24 horas hasta cicatrización adecuada de la herida, después continuar la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII de 30% a 60% (UI/dl)

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo frente a hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal con intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.



Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación adecuada de los niveles de factor VIII para definir la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. Particularmente en las intervenciones quirúrgicas mayores, es imprescindible un control estricto de la terapia de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta individual de los pacientes al factor VIII puede variar, presentando diferentes semividas y recuperaciones.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y en niños, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas en los niños.

No se dispone de datos en niños menores de 2 años.

Forma de administración

Uso intravenoso.

No se recomienda administrar más de 4 ml por minuto.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo liofilizado debe reconstituirse únicamente con el disolvente suministrado (2.5 ml de agua para inyección) utilizando el equipo de inyección suministrado. El vial debe girarse con cuidado hasta disolver completamente el polvo. Después de la reconstitución, la solución debe extraerse con la jeringa.

El medicamento reconstituido debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. El producto reconstituido es una solución transparente e incolora, sin partículas extrañas y tiene un pH de 6.5 a 7.5. No utilice soluciones turbias o que contengan depósitos.

Instrucciones para la preparación y la administración

- Deje que la jeringa del disolvente (agua para inyección) y el polvo del vial cerrado alcancen la temperatura ambiente. Puede hacer esto sosteniendo los viales entre sus manos hasta que se sientan tan calientes como sus manos. No utilice cualquier otra forma para calentar el vial y la jeringa precargada. Debe mantenerse esta temperatura durante la reconstitución.
- Retire la tapa superior de plástico del vial de polvo para dejar visible la parte central del tapón de goma. No quite el tapón gris o anillo de metal que se encuentra en la parte superior del vial.
- Limpie la parte superior del vial con un algodón empapado en alcohol. Deje que el alcohol se seque.
- Levante la cubierta de papel del paquete del adaptador del vial. No quite el adaptador del envase.
- Coloque el vial de polvo sobre una superficie plana y manténgalo en esa posición. Tome el paquete del adaptador y coloque el adaptador del vial en el centro del tapón de goma del vial de polvo. Presione hacia abajo con firmeza el paquete del adaptador hasta que la punta del adaptador penetre en el tapón de goma. El adaptador se ajusta al vial cuando haya terminado.
- Retire la cubierta de papel del paquete de la jeringa precargada. Tome la varilla del émbolo por el extremo y no toque el eje. Coloque el extremo con rosca de la varilla del émbolo en el émbolo de la jeringa del disolvente. Gire el émbolo hacia la derecha hasta que sienta una ligera resistencia.
- Rompa la punta de plástico a prueba de manipulaciones de la jeringa del diluyente por presión. No toque el interior de la tapa o la punta de la jeringa. Si no usa la solución, cierre inmediatamente la jeringa llena con la punta de plástico a prueba de manipulaciones para su conservación.
- Retire el envase del adaptador y deséchelo.
- Coloque firmemente la jeringa del disolvente en el adaptador del vial, girando hacia la derecha hasta que se sienta resistencia.
- Inyecte lentamente todo el disolvente en el vial de polvo presionando hacia abajo el émbolo.
- Sin retirar la jeringa, disuelva el polvo del vial moviendo o agitando suavemente el vial en círculos durante unos minutos para disolver el polvo. No lo agite. Espere hasta que el polvo se disuelva completamente.

- Revise visualmente la solución final para detectar las partículas antes de la administración. La solución debe ser transparente e incolora, prácticamente libre de partículas visibles. No utilice soluciones que estén turbias o tengan depósitos.

- Gire al revés el vial unido a la jeringa, y saque lentamente la solución final de la jeringa. Asegúrese de que todo el contenido del vial se transfiera a la jeringa.
- Separe la jeringa llena del adaptador del vial girando hacia la izquierda y deseche el vial vacío.
- La solución está ahora preparada para su uso inmediato. No refrigerar.
- Limpie la zona de inyección elegida con una de las torundas con alcohol previstas.
- Fije el equipo de infusión proporcionado a la jeringa. Inserte la aguja del equipo de infusión en la vena elegida. Si ha utilizado un torniquete para que la vena sea más fácil de ver, este torniquete debe ser liberado antes de comenzar a inyectar la solución. La sangre no debe fluir dentro de la jeringa, debido al riesgo de formación de coágulos de fibrina.
- Inyecte la solución en la vena a una velocidad lenta, no debe superar los 4 ml por minuto.

Si utiliza más de un vial de polvo para un tratamiento, usted puede usar de nuevo la misma aguja de inyección. El adaptador del vial y la jeringa son para un solo uso. Todo producto o material no utilizado debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Hipersensibilidad

Al igual que con cualquier producto proteínico intravenoso, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas son posibles. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas al factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes suspender inmediatamente el uso del medicamento y contactar con su médico. Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad como urticaria, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. En caso de shock, debe ser implementado el tratamiento médico estándar para el shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores son normalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando la modificación del ensayo. El riesgo de desarrollar inhibidores está relacionado con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente se desarrollan inhibidores después de los primeros 100 días de exposición. Se han observado casos de inhibidores recurrentes (títulos bajos) después de cambiar de un producto de factor VIII por otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollar inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar la presencia de inhibidores cada vez que se cambie de producto. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser controlados cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis apropiada, deben realizarse análisis para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidores, es posible que el tratamiento con factor VIII no sea eficaz y deben considerarse otras opciones terapéuticas, como la inducción de la tolerancia inmune (ITI). El manejo de estos pacientes debe estar a cargo de médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), debe ser considerado el riesgo de complicaciones relacionadas con DAVC que incluyen infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter. Se recomienda encarecidamente que cada vez que Nuwiq sea administrado a un paciente, registre el nombre y el número de lote del producto, a fin de mantener el vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones son válidas para niños y adultos.

Consideraciones relacionadas con los excipientes (contenido de sodio)

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial. Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente puede recibir más de un vial. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta controlada en sodio.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Nuwiq.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios sobre reproducción en animales con Nuwiq. Basado en la rara ocurrencia de hemofilia A en mujeres, no hay registros del uso del Factor VIII durante el embarazo y lactancia. Por esto solamente puede utilizarse el Nuwiq si es específicamente indicado durante el embarazo y lactancia. No hay datos sobre fertilidad disponibles.

Conducción y uso de máquinas

No hay información que el Nuwiq afecte la conducción o uso de máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Rara vez se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria, dolor de cabeza, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, sensación de hormigueo, vómitos, sibilancias) con preparados del factor VIII y en algunos casos pueden progresar a una anafilaxia grave (incluyendo el shock).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII. Si se producen estos inhibidores, la enfermedad se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos tratados previamente (de 2 a 11 años, n = 58), adolescentes (de 12 a 17 años, n = 3) y pacientes adultos (n = 74) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 8 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (6 en adultos, 2 en niños) en 5 pacientes (3 adultos, 2 niños).

A continuación se muestra la Tabla 5 con la Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA (SOC y Nivel de Términos Preferidos). Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), no conocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

La frecuencia y las reacciones adversas dentro de cada grupo, se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5. Frecuencia de incidencia por paciente de las reacciones adversas al medicamento (RAM) en los estudios clínicos que incluyen 135 pacientes con hemofilia A severa tratados previamente.

MedDRA Clasificación por Órganos y Sistemas Estándar	Reacciones adversas	Frecuencia*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Sequedad en la boca	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en la espalda	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la inyección	Poco frecuentes
Investigaciones	Positivo al anticuerpo no neutralizante anti-factor VIII	Poco frecuentes

*Todas estas RAM se produjeron sólo una vez. Como el número del total de pacientes estudiados es 135, la frecuencia no puede ser menor que las "poco frecuentes" si es una RAM que se produce sólo una vez.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo no neutralizante anti-factor VIII en un paciente adulto (ver Tabla 5). La muestra fue analizada por el laboratorio central en ocho diluciones. El resultado fue positivo sólo en el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos era muy bajo. La actividad inhibitoria, medida por modificación del ensayo Bethesda, no se detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se afectaron en este paciente.

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños se asume que sean las mismas que en los adultos.

Informes de sospechas de reacciones adversas

Los informes de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento son importantes. Permite el monitoreo continuo del equilibrio de los beneficios del medicamento contra sus riesgos. Se les pide a los profesionales de la salud que informen sobre cualquier sospecha de reacción adversa.

SOBREDOSIFICACION

No se han reportado casos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital Posadas (011) 4654-6648/658-7777.

INCOMPATIBILIDADES

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Sólo deben utilizarse los equipos de inyección proporcionados, porque puede fracasar el tratamiento como consecuencia de la adsorción del factor VIII de coagulación a la superficie interna de algunos equipos de inyección.

PRESENTACION

Cada caja de Nuwiq 250/500/1000/2000 UI contiene:

- Polvo: 250/500/1000/2000 UI de polvo en un vial de vidrio tipo 1 de 8 ml, cerrado con un tapón de bromobutilo y está recubierto y sellado con un tapón tipo *flip-off* de aluminio
- Disolvente: 2.5 ml de agua para inyección en una jeringa de vidrio de borosilicato pre-cargada, 1 adaptador para el vial estéril para la reconstitución con 1 equipo de infusión alado y 2 torundas con alcohol

Tamaño del envase de 1.

Puede que no todas las presentaciones se comercializan en el país.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera (entre 2°C – 8°C).

No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Dentro de su vida útil, el producto puede ser conservado hasta 3 meses por debajo de 25°C, sin ser refrigerado nuevamente durante este periodo y debe ser desechado si no es utilizado después de este.

PERIODO DE VALIDEZ: 2 años

Después de la reconstitución, se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso durante 24 horas cuando se almacena a temperatura ambiente.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente o dentro de las 3 horas posteriores a la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, en los tiempos de conservación y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario.

Mantener la solución reconstituida a temperatura ambiente. No refrigerar una vez reconstituido.

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No: 58.257

Elaborado por:

OCTAPHARMA

Octapharma AB

112 75 Estocolmo

Suecia

Representante en Argentina:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica.