

## **FICHA TÉCNICA**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nuwiq 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable.  
Nuwiq 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable  
Nuwiq 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable  
Nuwiq 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Nuwiq 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de Factor VIII de coagulación humano (rDNA), simoctocog alfa.

Nuwiq 250 UI contiene aproximadamente 100 UI/mL de Factor VIII de coagulación humano (rDNA), simoctocog alfa tras la reconstitución.

### Nuwiq 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de Factor VIII de coagulación humano (rDNA), simoctocog alfa.

Nuwiq 500 UI contiene aproximadamente 200 UI/mL de Factor VIII de coagulación humano (rDNA), simoctocog alfa tras la reconstitución.

### Nuwiq 1000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 1000 UI de Factor VIII de coagulación humano (rDNA), simoctocog alfa.

Nuwiq 1000 UI contiene aproximadamente 400 UI/mL de Factor VIII de coagulación humano (rDNA), simoctocog alfa tras la reconstitución.

### Nuwiq 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 2000 UI de Factor VIII de coagulación humano (rDNA), simoctocog alfa.

Nuwiq 2000 UI contiene aproximadamente 800 UI/mL de Factor VIII de coagulación humano (rDNA), simoctocog alfa tras la reconstitución.

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de Nuwiq es de aproximadamente 9500 UI/mg de proteína.

El simoctocog alfa (factor VIII de coagulación humano (rDNA)) es una proteína purificada que contiene 1440 aminoácidos. La secuencia de aminoácidos es comparable a la forma de 90 + 80 kDa del factor VIII humano plasmático (esto es, con el dominio B suprimido). Nuwiq se ha producido a partir de tecnología de ADN recombinante de células embrionarias de riñón humano (HEK) modificadas genéticamente 293F. No se ha añadido ningún material derivado de seres humanos o animales durante el proceso de fabricación ni al medicamento final.

### Excipiente con efecto conocido

Un mL de solución reconstituida contiene 7,35 mg de sodio (18,4 mg de sodio por vial).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo: polvo friable de color entre blanco y blanquecino.

Disolvente: líquido transparente e incoloro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Nuwiq se puede usar en todos los grupos de edad.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia.

#### Supervisión del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja la determinación adecuada de los niveles de factor VIII como guía de la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las perfusiones. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lo que demuestra unos valores diferentes de semivida y recuperación. La dosis en función del peso corporal puede requerir un ajuste en los pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En el caso de intervenciones, en particular, de cirugía mayor, es indispensable que se controle de forma precisa el tratamiento reconstitutivo mediante el análisis de la coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación en un solo paso basado en el tiempo de tromboplastina (TTPa) *in vitro* para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma se pueden ver afectados de manera significativa tanto por el tipo de reactivo del TTPa como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante el ensayo de coagulación en una etapa basado en el TTPa y el ensayo cromogénico según la *Ph. Eur.* Esto es de especial importancia, en particular, cuando se cambia el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

#### Posología

La dosis y duración del tratamiento reconstitutivo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, así como de la localización y alcance de las hemorragias y del estado clínico del paciente.

El número de unidades administradas del factor VIII se expresa en Unidades Internacionales (UI) las cuales están relacionadas con el estándar concentrado actual de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (respecto al plasma humano normal) o preferiblemente en Unidades Internacionales (respecto a un Estándar Internacional para factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII en un mL de plasma humano normal.

#### Tratamiento a demanda

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

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor VIII (%) (UI/dL) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

Aumento previsto del factor VIII (% de lo normal) =  $\frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$

La dosis a administrar y la frecuencia de administración debe estar siempre orientada a la eficacia clínica en cada caso individual.

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

<b>Grado de tipo de quirúrgico</b>	<b>hemorragia / procedimiento</b>	<b>Nivel de Factor VIII requerido (UI/dL)</b>	<b>Frecuencia de las dosis (horas) / duración del tratamiento (días)</b>
<b>Hemorragia</b>			
Hemartrosis hemorragia muscular u oral	incipiente,	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis hemorragia hematoma	más extensa, muscular o	30-60	Repetir la perfusión cada 12 a 24 horas, entre 3 y 4 días o más, hasta que cese el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragia mortal	potencialmente	60-100	Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se supere el peligro
<b>Cirugía</b>			
Cirugía Incluyendo extracción dental	menor	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta lograr la curación.
Cirugía mayor		80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta que se consiga una cicatrización adecuada de la herida, y después al menos durante otros 7 días de tratamiento para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60% (UI/dL).

### Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal, en intervalos de 2 a 3 días. La pauta se puede ajustar de acuerdo con la respuesta del paciente.

En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, puede ser necesario un intervalo de dosis más corto o dosis mayores.

### Población pediátrica

La posología es la misma en adultos, niños y adolescentes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que para los niños y adolescentes pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis mayores. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

### Forma de administración

Nuwiq se administra por vía intravenosa.

Se recomienda no administrar más de 4 mL por minuto.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### 4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### Hipersensibilidad

Como con cualquier producto proteínico vía intravenosa, es posible que se den reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas al factor VIII. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del medicamento y contacten con su médico. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para el shock.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 50 días de exposición, pero persiste durante toda la vida, aunque el riesgo es poco frecuente.

Se han observado casos recurrentes de aparición de inhibidores (a títulos bajos), después de cambiar de un factor VIII a otro en los pacientes con un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollo de inhibidores. Así, se recomienda monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores en todos los pacientes después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Acontecimientos cardiovasculares

En pacientes con presencia de factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento reconstitutivo con FVIII puede incrementar el riesgo cardiovascular.

#### Complicaciones asociadas a los catéteres

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD (por sus siglas en inglés)), hay que tener en cuenta el riesgo de complicaciones asociadas al CVAD, incluidas las infecciones localizadas, la bacteremia y la trombosis en el lugar de implantación del catéter.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Nuwiq a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

#### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se refieren tanto a adultos como a niños y adolescentes.

#### Consideraciones relativas al excipiente (contenido de sodio)

Este medicamento contiene 18,4 mg de sodio por vial, equivalente al 0,92 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con Nuwiq.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

No se han realizado estudios de reproducción animal con Nuwiq.

Debido a la escasa frecuencia de la hemofilia A en mujeres, no se tiene experiencia sobre el uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, Nuwiq solo se debe usar durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado. No hay datos disponibles de fertilidad.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Nuwiq sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Se han observado raramente reacciones alérgicas o de hipersensibilidad con preparados de FVIII (que pueden incluir angioedema, quemazón y punzadas en el lugar de la inyección, escalofríos, rubefacción, cefalea, sarpullido, hipotensión, letargia, náuseas, erupción, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, urticaria, incluida urticaria generalizada, vómitos, sibilancias) y en algunos casos pueden empeorar hasta convertirse en anafilaxia grave, (incluido el shock anafiláctico).

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Nuwiq, se puede producir el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

#### Lista Tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 que se presenta a continuación sigue la Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA (COS y nivel de términos preferentes). Las frecuencias se basan en informes de ensayos clínicos con un total de 355 sujetos únicos con hemofilia A grave, de los cuales 247 eran pacientes previamente tratados (PTPs) y 108 no habían recibido tratamiento previamente (PUPs).

Las frecuencias se han evaluado conforme a la convención siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en ensayos clínicos**

<b>Clasificación estándar de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes* Poco frecuentes (PTPs)#

	Anemia hemorrágica	Muy frecuentes (PUPs) <sup>#</sup> Poco frecuentes*
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Dolor de cabeza Parestesia	Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes*
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Poco frecuentes*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Poco frecuentes*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Dolor torácico Inflamación en la zona de inyección Dolor en la zona de inyección Malestar	Frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Investigaciones	Positivo por anticuerpos no neutralizantes (en pacientes con tratamiento previo (PTPs))	Poco frecuentes*

\* Calculada como pacientes con reacciones adversas RAM para el número total de 355 pacientes del estudio, de los cuales, 247 habían recibido tratamiento con previamente (PTPs) y 108 no habían recibido tratamiento previamente (PUPs).

<sup>#</sup> La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTPs = pacientes tratados previamente, PUPs = pacientes no tratados previamente

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo no neutralizante anti-Factor VIII en un paciente adulto (ver Tabla 1). Se analizó la muestra en el laboratorio central en ocho diluciones. El resultado fue positivo solo en la dilución factor 1 y el título de anticuerpos fue muy bajo. No se detectó en este paciente ninguna actividad inhibitoria, según las mediciones del ensayo de Bethesda modificado. La eficacia clínica y la recuperación *in vivo* de Nuwiq no se vieron afectadas en este paciente.

#### Población pediátrica

Se asume que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas son las mismas en niños y adolescentes que en adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Puede comunicarlos directamente al titular del Registro Sanitario: Grey Inversiones S.A.C: [farmacovigilancia@greyinversiones.com](mailto:farmacovigilancia@greyinversiones.com) para informar las Reacciones Adversas al Medicamento (RAM), ayudando de esta manera a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **4.9 Sobredosis**

No se ha notificado ningún caso de sobredosis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factor VIII de la coagulación sanguínea, código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII/factor von Willebrand consiste en dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con distintas funciones fisiológicas. Cuando se inyecta en un paciente hemofílico, el factor VIII se une con el factor von Willebrand circulante del paciente. El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo. La hemofilia A es una alteración hereditaria de la coagulación de la sangre vinculada al sexo, debida a niveles reducidos de factor VIII:C y da como resultado hemorragias profusas en articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea, o tras un accidente o un traumatismo quirúrgico. El tratamiento reconstitutivo aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, lo cual permite corregir temporalmente la deficiencia del factor VIII y la tendencia al sangrado.

Población de pacientes adultos y adolescentes: entre 12 y 65 años de edad

*Profilaxis:* en un estudio clínico en 32 pacientes adultos con hemofilia A grave, la mediana de consumo de Nuwiq para profilaxis fue de 468,7 UI/kg/mes.

*Tratamiento de las hemorragias:* la mediana de la dosis para tratar episodios hemorrágicos intercurrentes fue de 33,0 UI/kg en aquellos pacientes en profilaxis. En otro estudio clínico, se trató a demanda a 22 pacientes adultos. En total, se trataron 986 episodios hemorrágicos con una mediana de dosis de 30,9 UI/kg. En general, los sangrados menores requirieron una dosis ligeramente menor, mientras que los sangrados más graves requirieron hasta tres veces la mediana de dosis.

*Profilaxis individualizada:* se evaluó la profilaxis individualizada basada en la FC en 66 PTP de adultos con hemofilia A grave. Después de una fase de profilaxis estándar de entre 1 y 3 meses (cada dos días o 3 veces por semana), 44 (67 %) pacientes cambiaron a una pauta posológica basada en su evaluación de la FC, y 40 completaron los 6 meses de profilaxis de acuerdo con el esquema de administración y tratamiento asignado. De estos pacientes, 34 (85 %) fueron tratados dos veces por semana o menos. 33 (82,5 %) pacientes no experimentaron hemorragias y 36 (90,0 %) pacientes no presentaron hemorragias espontáneas. La media  $\pm$  DE de la tasa anualizada de hemorragias fue de  $1,2 \pm 3,9$  y la media  $\pm$  DE de la dosis fue de  $52,2 \pm 12,2$  UI/kg por inyección y de  $99,7 \pm 25,6$  UI/kg por semana.

Cabe destacar que la tasa anualizada de hemorragia (TAH) no es comparable entre diferentes concentrados de factor y entre diferentes estudios clínicos.

### Población pediátrica

Se han obtenido los datos de 29 niños previamente tratados con edades entre 2 y 5 años, 31 niños entre 6 y 12 años y un adolescente de 14 años. La mediana de la dosis por inyección profiláctica fue de 37,8 UI/kg. Veinte pacientes utilizaron una mediana de dosis mayor de 45 UI/kg. La mediana del consumo de Nuwiq para profilaxis por mes fue de 521,9 UI/kg. Se requirió una mediana de dosis de Nuwiq más alta para tratar las hemorragias en niños (43,9 UI/kg) que en adultos (33,0 UI/kg), y una mediana de dosis más alta para tratar las hemorragias de moderadas a importantes que para las menores (78,2 UI/kg frente a 41,7 UI/kg). Los niños de menor edad requirieron en general medianas de dosis más altas (de 6 a 12 años: 43,9 UI/kg; de 2 a 5 años: 52,6 UI/kg). Estos datos fueron corroborados por un seguimiento a largo plazo de 49 de estos niños que fueron tratados durante un período adicional de una mediana de aproximadamente 30 meses (intervalo de 9,5 a 52 meses). Durante este período, el 45 % de los niños no presentó hemorragias espontáneas.

Se obtuvieron datos de 108 pacientes no tratados previamente con hemofilia A grave (<1 % de FVIII:C) en un estudio clínico abierto y prospectivo. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento

profiláctico se inició después de la aparición del primer episodio hemorrágico que requirió tratamiento.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas (PK)

### Población adulta

**Tabla 2. Parámetros PK para Nuwiq (dosis: 50 UI/kg) en pacientes adultos previamente tratados (de 18 a 65 años de edad) con hemofilia A grave (n = 20)**

Parámetro PK	Ensayo cromogénico	
	Valor medio $\pm$ SD	Mediana (rango)
AUC (h*UI/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 (%/UI/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 = Área bajo la curva (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = Semivida terminal,  
IVR = Recuperación incremental *in vivo*, Cl = Aclaramiento, SD = Desviación estándar

**Tabla 3. Parámetros PK para Nuwiq (dosis: 50 UI/kg) en niños previamente tratados de entre 6 y 12 años de edad con hemofilia A grave (n = 12)**

Parámetro PK	Ensayo cromogénico	
	Valor medio $\pm$ SD	Mediana (rango)
AUC (h*UI/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 (%/UI/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 = Área bajo la curva (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = Semivida terminal,  
IVR = Recuperación incremental *in vivo*, Cl = Aclaramiento, SD = Desviación estándar

**Tabla 4. Parámetros PK para Nuwiq (dosis: 50 UI/kg) en niños previamente tratados de entre 2 y 5 años de edad con hemofilia A grave (n = 13)**

Parámetro PK	Ensayo cromogénico	
	Valor medio $\pm$ SD	Mediana (rango)
AUC (h*UI/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 (%/UI/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 = Área bajo la curva (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = Semivida terminal,  
IVR = Recuperación incremental *in vivo*, Cl = Aclaramiento, SD = Desviación estándar

### Población pediátrica

Según lo extraído de publicaciones médicas, la recuperación y semivida fueron menores en los niños más pequeños que en los adultos y el aclaramiento más alto, lo que se puede deber en parte al mayor volumen de plasma conocido por kilogramo de peso corporal en los pacientes más jóvenes.

### Subgrupos de peso ajustado

**Tabla 5. Parámetros PK de peso ajustado para Nuwiq (dosis: 50 UI/kg) en pacientes adultos previamente tratados (de 18 a 65 años de edad) con hemofilia A grave (n = 20)**

Parámetro PK	Todos (n=20)	Peso normal (n=14)	Pre-adiposo (n=4)	Adiposo (n=2)
<b>Ensayo cromogénico valor medio ± SD</b>				
AUC (h*UI/mL)	22,6 ± 8,0	20,4 ± 6,9	24,9 ± 8,9	33,5 ± 6,5
T <sub>1/2</sub> (h)	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/h/kg)	3,0 ± 1,2	3,2 ± 1,3	2,6 ± 1,0	1,8 ± 0,4
<b>Mediana ensayo cromogénico (rango)</b>				
AUC (h*UI/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 (%/UI/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)

Peso normal: IMC 18,5-25 kg/m<sup>2</sup>, pre-adiposo: IMC 25-30 kg/m<sup>2</sup>, adiposo: IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, SD = Desviación estándar

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos, Nuwiq se utilizó para restablecer la hemostasia de manera segura y eficaz en perros con hemofilia. Los estudios toxicológicos demostraron que los animales de laboratorio (ratas y monos cynomolgus) toleran bien la administración vía intravenosa local y la exposición sistémica.

No se realizaron estudios específicos con Nuwiq con administración repetida a largo plazo como los de toxicidad para la reproducción, toxicidad crónica y carcinogénesis debido a la respuesta inmune a proteínas heterólogas en todas las especies mamíferas no humanas.

No se realizaron estudios sobre el potencial mutagénico de Nuwiq.

Las evaluaciones *ex vivo* utilizando un kit comercial de ensayo para cuantificar la respuesta de la célula T a las proteínas terapéuticas, ponen de manifiesto un bajo riesgo de inmunogenicidad.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Polvo

Sacarosa

Cloruro de sodio

Cloruro de calcio dihidratado

Clorhidrato de arginina

Citrato de sodio dihidratado

Poloxamer 188

#### Disolvente

Agua estéril para inyección

### 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Solo deben utilizarse los kits de inyección suministrados, ya que el tratamiento puede fallar a consecuencia de la adsorción del factor VIII humano de coagulación a las superficies internas de otros productos de inyección.

### 6.3 Periodo de validez

#### Vial sin abrir

2 años

Dentro de su vida útil, el producto puede ser conservado por debajo de 25°C hasta 1 mes, sin ser refrigerado nuevamente durante este periodo, y debe ser desechado si no es utilizado después de esto.. Anote la fecha en la que empiece a conservar Nuwiq a temperatura ambiente en la caja del medicamento. No conserve de nuevo Nuwiq en la nevera, tras haber sido conservado a temperatura ambiente.

#### Tras la reconstitución

Tras la reconstitución, se ha comprobado la estabilidad química y física del producto conservado a temperatura ambiente durante 24 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente después de la reconstitución. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario.

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

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para consultar la información sobre conservación a temperatura ambiente y condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Cada envase contiene:

- 1 vial de polvo con 250, 500, 1000, 2000, UI de simoctocog alfa en un vial de vidrio tipo 1, cerrado con tapón de bromobutilo recubierto y sellado con cápsula de cierre de aluminio flip-off
- Disolvente: 1 jeringa precargada de vidrio de borosilicato con 2,5 mL de agua estéril para inyección.
- 1 adaptador de vial estéril para reconstitución con 1 set de infusión (alita N° 25G) y 2 toallitas impregnadas con alcohol.

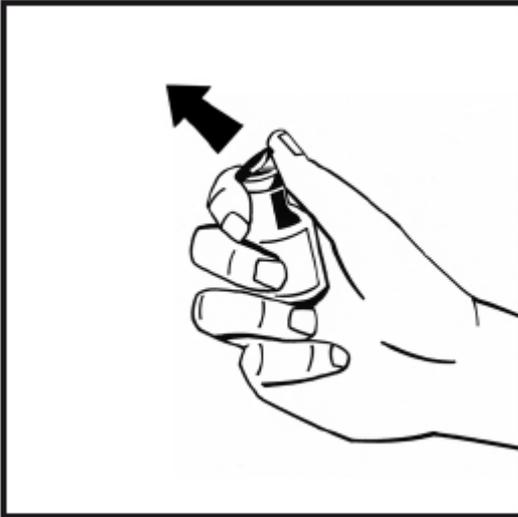
### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

El polvo se debe reconstituir únicamente con el disolvente incluido (2,5 mL de agua para preparaciones inyectables) utilizando el kit de inyección suministrado. Mover suavemente el vial en círculos hasta que todo el polvo se haya disuelto. Tras la reconstitución, transferir la solución a la jeringa.

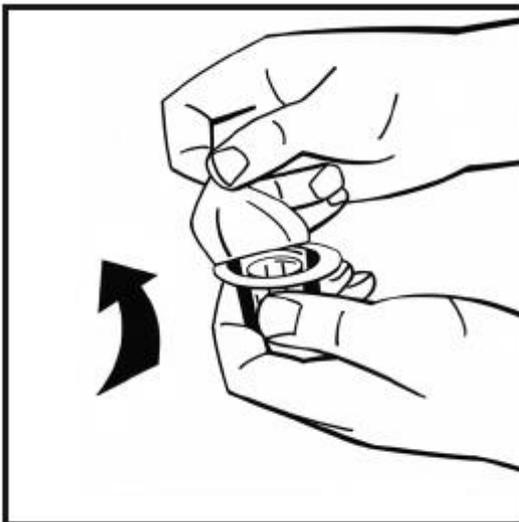
Inspeccionar visualmente el medicamento para comprobar si existen partículas o cambio de coloración antes de la administración. El medicamento reconstituido es una solución transparente e incolora libre de partículas extrañas y tiene un pH de entre 6,5 y 7,5. No use soluciones turbias o con sedimentos.

## Instrucciones para la preparación y administración

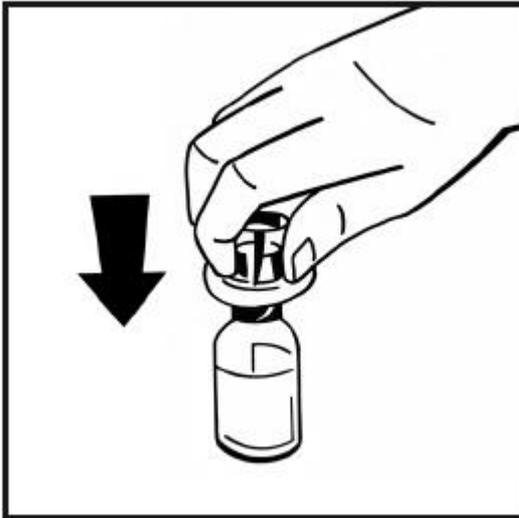
1. Deje que la jeringa de disolvente (agua para preparaciones inyectables) y el polvo alcancen la temperatura ambiente en el vial cerrado. Puede hacerlo sujetándolos con las manos hasta que tengan la misma temperatura que las manos. No caliente de ninguna otra manera el vial y la jeringa precargada. Esta temperatura debe mantenerse durante la reconstitución.
2. Retire la cápsula de cierre de plástico de tipo flip-off del vial de polvo para dejar al descubierto las partes centrales del tapón de goma. No retire el tapón gris ni la anilla metálica que rodea la parte superior del vial.



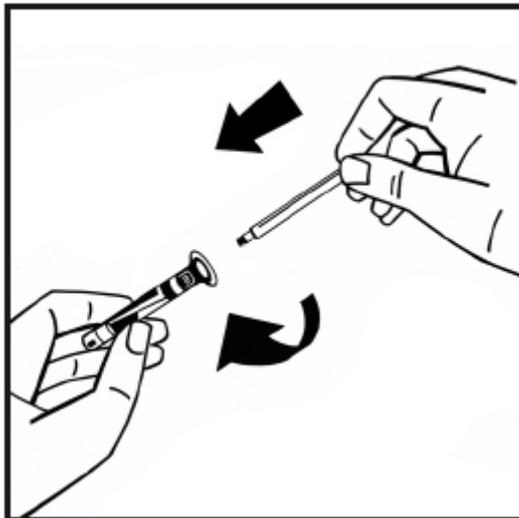
3. Limpie la parte superior del vial con una toallita con alcohol. Deje que se seque el alcohol.
4. Retire la cubierta de papel del envase del adaptador del vial. No saque el adaptador de su envase.



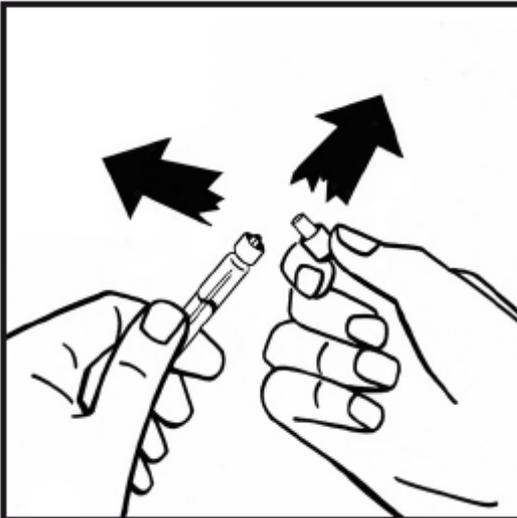
5. Coloque el vial de polvo en una superficie plana y sujételo. Tome el envase del adaptador y coloque el adaptador del vial sobre el tapón de goma del vial de polvo. Presione el envase del adaptador firmemente hacia abajo hasta que la punta del adaptador atraviese el tapón de goma. El adaptador se acoplará al vial cuando esté hecho.



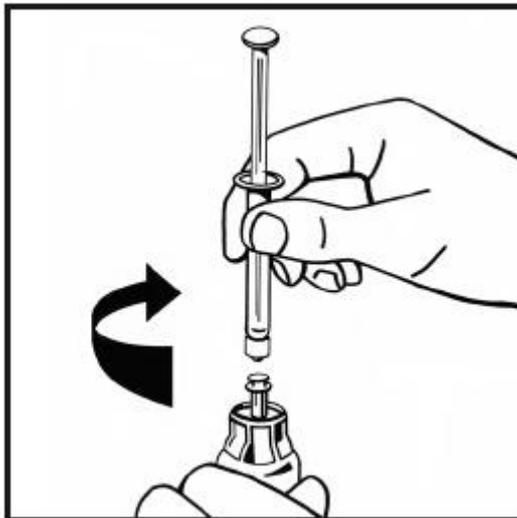
6. Retire la cubierta de papel del envase de la jeringa precargada. Sujete la varilla del émbolo de la jeringa por el extremo y no toque el eje. Fije el extremo con rosca de la varilla del émbolo al émbolo de la jeringa de disolvente. Gire la varilla del émbolo en el sentido de las agujas del reloj hasta que note una ligera resistencia.



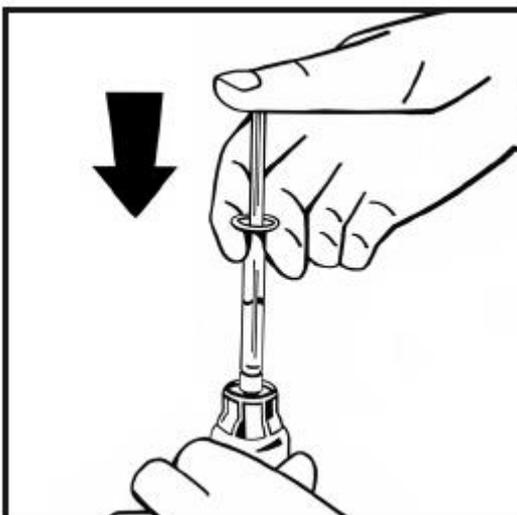
- Rompa el precinto de la punta de plástico de protección de la jeringa de disolvente partiendo la perforación de la cápsula de cierre. No toque el interior de la cápsula de cierre ni la punta de la jeringa. En caso de no usar la solución inmediatamente, cierre la jeringa llena con la punta de protección de plástico para almacenarla.



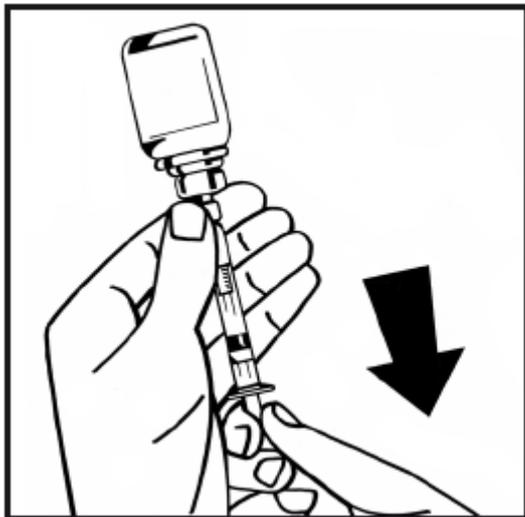
- Retire el embalaje del adaptador y deséchelo.
- Acople firmemente la jeringa de disolvente al adaptador del vial girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que note una ligera resistencia.



- Inyecte lentamente todo el disolvente en el vial de polvo presionando la varilla del émbolo hacia abajo.



11. Sin retirar la jeringa, mueva suavemente o en círculos el vial unas cuantas veces para disolver el polvo. No agitar. Espere hasta que todo el polvo se disuelva completamente.
12. Fíjese en si la solución final tiene partículas antes de administrarla. La solución debe ser transparente e incolora, prácticamente libre de partículas visibles. No use soluciones turbias o con sedimentos.
13. Dé la vuelta al vial acoplado a la jeringa, y lentamente extraiga la solución a la jeringa. Asegúrese de transferir todo el contenido del vial a la jeringa.



14. Separe la jeringa llena del adaptador del vial girando en sentido contrario a las agujas del reloj y deseche el vial vacío.
15. La solución estará preparada para su uso inmediato. No refrigerar.
16. Limpie la parte elegida para la inyección con una de las toallitas con alcohol suministradas.
17. Acople el kit de inyección suministrado a la jeringa. Introduzca la aguja del kit de inyección en la vena elegida. Si ha utilizado un torniquete para hacer la vena más visible, deberá estar aflojado antes de empezar a inyectar la solución. No deberá entrar sangre en la jeringa debido al riesgo de formación de coágulos de fibrina.
18. Inyecte la solución en la vena despacio, no más rápido de 4 mL por minuto.

Si usa más de un vial de polvo para un tratamiento, podrá usar la misma aguja de nuevo. El adaptador del vial y la jeringa son de un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**Fabricado por:**

Octapharma AB  
112 75 Estocolmo  
Suecia

**Acondicionado por:**

Octapharma Dessau GmbH, Alemania

**Importado por:**

Grey Inversiones S.A.C.  
Lima, Perú

Fecha de revisión: Julio 2023