



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 03713

BUENOS AIRES, 12 ENE 2017

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-82-15-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto NUWIQ / FACTOR VIII DE COAGULACION, HUMANO, RECOMBINANTE (rdNA), la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo, la Dirección

JA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 03713

de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto NUWIQ para la indicación solicitada.

Que asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico se deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto. 6) deberá proporcionarse a todos los profesionales sanitarios que

JH



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº 037131

vayan a utilizar el medicamento una guía que contenga la información importante sobre cómo utilizar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud Nº 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT Nº 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcrita, corresponde incluir el producto NUWIQ / FACTOR VIII DE COAGULACION, HUMANO, RECOMBINANTE (rDNA)

JA



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN N° 03713

dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes y el Plan de Gestión de Riesgos.

Que la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos han tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

JH



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 0373

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial NUWIQ y nombre genérico FACTOR VIII DE COAGULACION, HUMANO, RECOMBINANTE (rDNA), la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2, será importada a la República Argentina por LABORATORIO VARIFARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los rótulos prospectos e información para el paciente que obran a fojas 3472 a 3484, 3485 a 3497 y 3498 a 3510 para prospectos, desglosándose fojas 3472 a 3484; fojas 3448 a 3449, 3450 a 3451 y 3452 a 3453 para rótulos de NUWIQ 250 UI; fojas 3454 a 3455, 3456 a 3457 y 3458 a 3459 para rótulos de NUWIQ 500 UI; fojas 3460 a 3461, 3462 a 3463 y 3464 a 3465 para rótulos de NUWIQ 1000 UI; fojas 3466 a 3467, 3468 a 3469 y 3470 a 3471 para rótulos de NUWIQ 2000 UI, desglosándose fojas 3448 a 3449, 3454 a 3455, 3460 a 3461 y 3466 a 3467.

JA



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN N° **0373**

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 6º.- Hágase saber a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 7º.- Hágase saber a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

JH



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 03713

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. que deberá proporcionar a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento una guía que contenga la información importante sobre cómo utilizar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes.

ARTÍCULO 10º.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 11º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 12º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente Disposición será de 5 (CINCO) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 13º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, Anexo, rótulos, prospectos e

24



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN N° 0 3 7 3

información para el paciente aprobados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-1110-82-15-1

DISPOSICIÓN N° **0 3 7 3**

mdg


Dr. CARLOS GHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE ROTULO

NUWIQ® 250 UI

03713
12 ENE 2017

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)	IU FVIII:C

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

PRESENTACION

Cada caja de Nuwiq® 250 UI contiene:

- Polvo: 250 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 precargada1 adaptador para el vial estéril para la reconstitución con 1 equipo de infusión alado y- 2 torundas con alcohol

Tamaño del envase de 1. No todas las presentaciones se comercializan.

Farm. Silvina A. Gósis
M.N. 12151 - M.P. 16/06
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

94

0373



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.

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 N°:

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 A. Gosis - Farmacéutica

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 - I.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

0373



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)	IU FVIII:C

EXCIPIENTES	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
Cloruro de sodio	18 (14.4 – 21.6) mg	Mg
Sucrosa	5.4 (4.3 – 6.5) mg	Mg
Hidrocloruro de L-arginina	5.4 (4.3 – 6.5) mg	Mg
Cloruro de calcio dihidrato	0.3 (0.24 – 0.36) mg	Mg
Poloxámero 188	1.2 (1.0 – 1.4) mg	Mg
Citrato de sodio dihidrato	1.2 (1.0 – 1.4) mg	Mg
DISOLVENTE		Ml
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)	IU FVIII:C

EXCIPIENTES	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
Cloruro de sodio	18 (14.4 – 21.6) mg	Mg


 Farm. Silvia A. Gosis
 M.N. 1215 / M.P. 14606
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

g

03713



Sucrosa	5.4 (4.3 – 6.5) mg	Mg
Hidrocloruro de L-arginina	5.4 (4.3 – 6.5) mg	Mg
Cloruro de calcio dihidrato	0.3 (0.24 – 0.36) mg	Mg
Poloxámero 188	1.2 (1.0 – 1.4) mg	Mg
Citrato de sodio dihidrato	1.2 (1.0 – 1.4) mg	Mg
DISOLVENTE		Mg
Agua para inyección estéril	2.5	MI

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)	IU FVIII:C

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

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)	IU FVIII:C

EXCIPIENTES	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
Cloruro de sodio	18 (14.4 – 21.6) mg	Mg
Sucrosa	5.4 (4.3 – 6.5) mg	Mg
Hidrocloruro de L-arginina	5.4 (4.3 – 6.5) mg	Mg

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12101 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

03713



Cloruro de calcio dihidrato	0.3 (0.24 – 0.36) mg	Mg
Poloxámero 188	1.2 (1.0 – 1.4) mg	Mg
Citrato de sodio dihidrato	1.2 (1.0 – 1.4) mg	Mg
DISOLVENTE		Mg
Agua para inyección estéril	2.5	MI

ACCION TERAPEUTICA

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

Farm. Silvina Gosis
M.N. 12151 / F. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarina S.A.



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

En condiciones normales, el contenido de albúmina total intercambiable es de 4-5 g/kg de peso corporal del cual el 40-45% está presente intravascularmente y el 55-60% se encuentra en el espacio extravascular. La permeabilidad capilar aumentada alterará la cinética de la albúmina y puede producir una distribución anormal en casos tales como quemaduras graves o shock séptico.

En condiciones normales, la vida media de la albúmina es alrededor de 19 días. El equilibrio entre la síntesis y degradación se consigue normalmente por retroalimentación. La eliminación es primordialmente intracelular y se debe a las proteasas lisosómicas.

En individuos sanos, menos del 10% de la albúmina perfundida abandona el compartimento intravascular durante las 2 primeras horas tras la perfusión. Existe una variabilidad individual considerable en el efecto sobre el volumen plasmático. En algunos pacientes el volumen plasmático puede permanecer aumentado durante algunas horas. Sin embargo, en enfermos críticos, la albúmina puede abandonar el espacio vascular en cantidades notables a una velocidad impredecible.

Datos preclínicos sobre seguridad

Tabla 2. 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
T1/2 (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), T1/2 = Semivida terminal,

IVR = Recuperación incremental *in vivo*, CL = Eliminación, SD = Desviación estándar

03713



Tabla 3. 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
T1/2 (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), T1/2 = Semivida terminal, IVR = Recuperación incremental *in vivo*, CL = Eliminación, SD = Desviación estándar

Tabla 4. 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
T1/2 (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

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 5. 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
T1/2 (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

0373



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
T1/2 (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 ± 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

2.3 ± 0.3 2.2 ± 0.2

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.

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 14171 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

03715

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. Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%)
(UI/dl) x 0.5 (UI/kg por UI/dl)

II. 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	Repetir la infusión cada 8-24 horas

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

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12191 W.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varkarma S.A.

0373



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

1. 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.

2. 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.

3 Limpie la parte superior del vial con un algodón empapado en alcohol. Deje que el alcohol se seque.

4. Levante la cubierta de papel del paquete del adaptador del vial. No quite el adaptador del envase.

5 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.

U

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 1215 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

03713



6 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.

7 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.

8 Retire el envase del adaptador y deséchelo.

9 Coloque firmemente la jeringa del disolvente en el adaptador del vial, girando hacia la derecha hasta que se sienta resistencia.

10 Inyecte lentamente todo el disolvente en el vial de polvo presionando hacia abajo el émbolo.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. Separe la jeringa llena del adaptador del vial girando hacia la izquierda y deseche el vial vacío.

15. La solución está ahora preparada para su uso inmediato. No refrigerar.

16. Limpie la zona de inyección elegida con una de las torundas con alcohol previstas.

17. 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.

18. 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 incluidos en la fórmula.

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12154 / P. 13606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

0373



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 procoagulante 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.

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 / D.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

9



0373

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
No se han realizado estudios de interacciones con Nuwiq®.

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 1 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 1. 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

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

9

03715



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 1). 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 inhibidora, 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 es importante. 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 Gutierrez: (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.

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 / P. 14606
Dirección Técnica
Laboratorio Varmarma S.A.



0373

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 precargada1 adaptador para el vial estéril para la reconstitución con 1 equipo de infusión alado y- 2 torundas con alcohol

Tamaño del envase de 1.

No todas las presentaciones se comercializan.

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.

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 reconstituída a temperatura ambiente. No refrigerar una vez reconstituído.

**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 N°:

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 A. Gosis - Farmacéutica

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 17606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



PROYECTO DE ROTULO

0373

NUWIQ® 1000 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 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)	IU FVIII:C

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

PRESENTACION

Cada caja de Nuwiq® 1000 UI contiene:

- Polvo: 1000 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 precargada1 adaptador para el vial estéril para la reconstitución con 1 equipo de infusión alado y- 2 torundas con alcohol

Tamaño del envase de 1. No todas las presentaciones se comercializan.

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

9

0373



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.

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 N°:

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 A. Gosis - Farmacéutica

g

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 1715 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



PROYECTO DE ROTULO

0373

NUWIQ® 500 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 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)	IU FVIII:C

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

PRESENTACION

Cada caja de Nuwiq® 500 UI contiene:

- Polvo: 500 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 precargada1 adaptador para el vial estéril para la reconstitución con 1 equipo de infusión alado y- 2 torundas con alcohol

Tamaño del envase de 1. No todas las presentaciones se comercializan.

Farm. Sylvia A. Gosis
M.N. 12.51 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Vanfarma S.A.



0373

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.

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.**

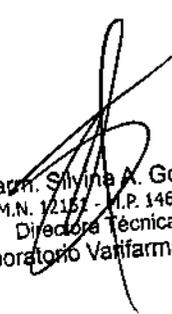
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

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 A. Gosis - Farmacéutica


Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12167 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



0373

PROYECTO DE ROTULO

NUWIQ® 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 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)	IU FVIII:C

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

PRESENTACION

Cada caja de Nuwiq® 2000 UI contiene:

- Polvo: 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 precargada1 adaptador para el vial estéril para la reconstitución con 1 equipo de infusión alado y- 2 torundas con alcohol

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 1215 / M.P. 74606
Directora Técnica
Laboratorio Farmarma S.A.

3467

0373

Tamaño del envase de 1. No todas las presentaciones se comercializan.

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.

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 N°:

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 A. Gosis - Farmacéutica

g4

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 42151 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58257

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NUWIQ

Nombre Genérico (IFA/s): FACTOR VIII DE LA COAGULACION, HUMANO, RECOMBINANTE (rDNA) -SIMOCTOCOG ALFA

Entidad Molecular nueva: No

Concentración: 1 vial de 250 UI, 500 UI, 1000 UI y 2000 UI

Fórmula farmacéutica: Polvo y disolvente para solución inyectable.

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Tel. (+54-11) 4344-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros-2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 859
(C1084AAD), CABA

Principio activo/ común	Nombre	Contenido	Unidad de medida
FACTOR VIII DE COAGULACION RECOMBINANTE		100	IU FVIII:C
Excipientes		Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
	Cloruro de sodio	18 (14.4-21.6)	mg
	Sucrosa	5.4 (4.3-6.5)	mg
	Hidrocloruro de L-arginina	5.4 (4.3-6.5)	mg
	Cloruro de calcio dihidrato	0.3 (0.24-0.36)	mg
	Poloxámero 188	1.2 (1.0-1.4)	mg
	Citrato de sodio dihidrato	1.2 (1.0-1.4)	mg
DISOLVENTE			
	Agua para Inyección	2.5	ml

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

Principio activo/ común	Nombre	Contenido	Unidad de medida
FACTOR VIII DE COAGULACION RECOMBINANTE		200	IU FVIII:C
Excipientes		Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
	Cloruro de sodio	18 (14.4-21.6)	mg
	Sucrosa	5.4 (4.3-6.5)	mg
	Hidrocloruro de L-arginina	5.4 (4.3-6.5)	mg

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Cloruro de calcio dihidrato	0.3 (0.24-0.36)	mg
Poloxámero 188	1.2 (1.0-1.4)	mg
Citrato de sodio dihidrato	1.2 (1.0-1.4)	mg
DISOLVENTE		
Agua para Inyección	2.5	ml

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

Principio activo/ común	Nombre	Contenido	Unidad de medida
FACTOR VIII COAGULACION RECOMBINANTE	DE	400	IU FVIII:C
Excipientes		Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Cloruro de sodio		18 (14.4-21.6)	mg
Sucrosa		5.4 (4.3-6.5)	mg
Hidrocloruro de L-arginina		5.4 (4.3-6.5)	mg
Cloruro de calcio dihidrato		0.3 (0.24-0.36)	mg
Poloxámero 188		1.2 (1.0-1.4)	mg
Citrato de sodio dihidrato		1.2 (1.0-1.4)	mg
DISOLVENTE			
Agua para Inyección		2.5	ml

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

Principio activo/ común	Nombre	Contenido	Unidad de medida
----------------------------	--------	-----------	------------------

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

FACTOR VIII DE COAGULACION RECOMBINANTE	800	IU FVIII:C	
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida	
Cloruro de sodio	18 (14.4-21.6)	mg	
Sucrosa	5.4 (4.3-6.5)	mg	
Hidrocloreuro de L-arginina	5.4 (4.3-6.5)	mg	
Cloruro de calcio dihidrato	0.3 (0.24-0.36)	mg	
Poloxámero 188	1.2 (1.0-1.4)	mg	
Citrato de sodio dihidrato	1.2 (1.0-1.4)	mg	
DISOLVENTE			
Agua para Inyección	2.5	ml	

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s Biotecnológico

Envase Primario: El producto terminado se presenta en: Polvo: vial de vidrio tipo I de 8 ml, cerrado con tapón de bromobutilo y recubierto y cerrado con tapón tipo flip-off de aluminio. Disolvente: Jeringa de vidrio de borosilicato precargada. 1 Adaptador para el vial estéril para la reconstitución con 1 equipo de infusión alado y 2 torundas con alcohol.

Contenido por envase primario: Cada vial de polvo contiene 250, 500, 1000 y 2000 UI de Factor VIII:C. Cada jeringa prellenada de disolvente contiene 2.5 ml de agua para inyección.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Presentaciones: Cada estuche de NUWIQ 250/500/1000/2000 UI contiene:
Polvo: 250/500/1000/2000 UI de polvo liofilizado en vial de vidrio tipo I de 8 ml; una jeringa prellenada de vidrio de borosilicato conteniendo 2.5 ml de disolvente y 1 adaptador para el vial estéril para la reconstitución con 1 equipo de infusión alado y 2 torundas con alcohol.

Período de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES

Forma de conservación: 2º a 8º C. No congelar. Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Dentro del período de vida útil el producto puede ser conservado hasta 3 meses por debajo de 25°C sin ser refrigerado nuevamente durante este período y deber ser desechado si no es utilizado después de éste.

Después de su 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 reconstituida.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA ARCHIVADA.

Vía/s de administración: Intravenosa.

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s: Tratamiento y profilaxis del sangrado en

Tel. (54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) NUWIQ puede ser utilizado en todos los grupos de edad.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- Octapharma AB- Elersvagen-40. Estocolmo, 11275, Suecia. Fabricante del ingrediente farmacéutico activo y del producto terminado.
- Covance Laboratories Ltd, Otley Road, Harrogate, North Yorkshire HG3 1PY. Reino Unido. Pruebas para detectar agentes adventicios y microplasma en la cosecha a granel.
- Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H. Oberlaaer Strasse 235, 1100, Viena, Austria. Pruebas adicionales de sacarosa del producto farmacológico final.
- Octapharma-Dessau GmbH, Otto-Reuter-Str 3, Dessau-Roblau, 06847, Alemania. Etiquetado y envasado secundario, lugar alternativo para la inspección visual.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- LABORATORIO VARIFARMA S.A., Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la

Te. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

fecha de emisión del mismo.

Expediente Nº 1-47-1110-82-15-1

DISPOSICIÓN Nº **0373**

9


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.